

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



TESIS DOCTORAL

Nuevo abordaje en el manejo del aborto diferido

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Isabel Gippini Requeijo

Directores

Pluvio Coronado Martín
Ignacio Cristóbal García

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**NUEVO ABORDAJE EN EL MANEJO DEL ABORTO
DIFERIDO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Isabel Gippini Requeijo

Bajo la dirección de los doctores

P Coronado Martín

I Cristóbal García

Madrid, 2012

A Danilo, lo mejor que me ha pasado. Gracias por cuidarme y permitirme evolucionar.

A Marina y Guillermo. Sois la luz de mi vida. Siento cada vez que os robo tiempo, pero eso hace que el que pasamos juntos sea más intenso.

AGRADECIMIENTOS

A **Ignacio Cristóbal**, co-director de esta tesis, por ser tan buen jefe y saber incentivar a las personas que le rodean. Gracias por sacarme del letargo profesional en el que estaba inmersa.

A **Pluvio Coronado**, co-director, por su inestimable ayuda para la realización de éste trabajo. Tu afán investigador y tu compromiso con la ciencia te hacen ser un ejemplo a seguir.

A mis compañeros del Hospital de la Zarzuela, por su colaboración a la hora de la recogida de datos, en especial a la **Elisa Díaz de Terán, Margarita Ruiz, Maica Martín Cabero, Milagros Guzmán y Juan De Dios Labrat**. Sin ellos no hubiera podido finalizar éste estudio.

A las personas involucradas en la atención telefónica, y sobre todo a **Clara María Esteban** y a **Lorena Rodríguez**, por la ilusión con la que acogieron el proyecto.

Al Departamento de Calidad de Sanitas Hospitales, a **María Luz Pagonessa** y especialmente a **Cristina Del Valle** por su ayuda a la hora de elaborar y realizar las encuestas de satisfacción.

Al Hospital de La Zarzuela por permitir la realización del trabajo que presento y a **Águeda De La Infanta** por el acceso al análisis estadístico.

A “mi hermano” **Alfonso**, que siempre esta ahí. El único vínculo familiar que espero que no se pierda nunca.

A los genes que he heredado, que me hacen fuerte ante la adversidad, tenaz y sana.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	iii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	iv
ÍNDICE DE ANEXOS	v
LISTADO DE ABREVIATURAS.....	vi
INTRODUCCIÓN	1
ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	4
Aborto diferido	4
Definiciones.....	4
Epidemiología.....	6
Etiología	8
Diagnóstico	9
Diagnóstico diferencial	11
Tratamiento del aborto espontáneo.....	12
Misoprostol	16
Farmacología.....	16
Efecto del misoprostol sobre el aparato genital.....	21
Uso del misoprostol en el tratamiento del aborto espontáneo del primer trimestre	23
Prescripción de medicamentos sin indicación en ficha técnica.....	23
Uso de misoprostol fuera de indicación (“off-label”).....	25
Evidencia científica en el uso de misoprostol para el tratamiento del aborto espontáneo precoz.....	27
Otros usos del misoprostol en ginecología y obstetricia	34
Evaluación de tecnologías médicas basada en la evidencia	41
Análisis de coste efectividad	43
HIPÓTESIS	47
OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS	47
Objetivo primario.....	47
Objetivos secundarios.....	47
MATERIAL Y MÉTODOS.....	49

Justificación del tamaño de la muestra	49
Criterios de inclusión, exclusión y selección de pacientes.....	49
Seguimiento de las pacientes y recogida de datos.....	51
ESTUDIO ESTADÍSTICO	52
Descripción de las variables	53
Análisis de datos	62
Datos generales de la muestra.....	64
Efectividad.....	68
Seguridad.....	77
Satisfacción	83
Costes	86
DISCUSIÓN	89
CONCLUSIONES	108
BIBLIOGRAFÍA.....	134

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: RECOMENDACIONES DE DOSIFICACIÓN DE MISOPROSTOL DEL GRUPO DE BELLAGIO .	26
TABLA 2: RESUMEN DE ESTUDIOS QUE EVALÚAN REGÍMENES TERAPÉUTICOS Y RESULTADOS EN EL TRATAMIENTO DEL ABORTO DIFERIDO .	29
TABLA 3: CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	49
TABLA 4: CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	50
TABLA 5: COSTES POR PROCEDIMIENTO.	59
TABLA 6: CÁLCULO DE COSTES POR PROCEDIMIENTO.	62
TABLA 7: DATOS GENERALES DE LA MUESTRA.	65
TABLA 8: COMPARATIVA ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO.	67
TABLA 9 : VALORACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN FUNCIÓN DEL ANTECEDENTE DE CESÁREA PREVIA, EL DIAGNÓSTICO DE HUEVO HUERO, LA CANTIDAD DE SANGRADO AL DIAGNÓSTICO Y EL FACTOR RH.	69
TABLA 10: VALORACIÓN DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN FUNCIÓN DEL ANTECEDENTE DE CESÁREA PREVIA, EL DIAGNÓSTICO DE HUEVO HUERO, LA CANTIDAD DE SANGRADO AL DIAGNÓSTICO Y EL FACTOR RH.	70
TABLA 11: SIGNIFICACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN FUNCIÓN DE: IMC, CRL, TAMAÑO VESÍCULA Y DOLOR AL DIAGNÓSTICO.	71
TABLA 12: TASA DE EXPULSIÓN SEGÚN NÚMERO DE DOSIS DE MISOPROSTOL.	72
TABLA 13: CASOS DE REALIZACIÓN DE LEGRADO TRAS EXPULSIÓN DE VESÍCULA EN EL PRIMER CONTROL.	75
TABLA 14: CASOS DE REALIZACIÓN DE LEGRADO TRAS EXPULSIÓN DE VESÍCULA EN EL SEGUNDO CONTROL.	76
TABLA 15: VARIACIÓN DE PARÁMETROS ANALÍTICOS ANTES Y DESPUÉS EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO.	79
TABLA 16: DURACIÓN DEL SANGRADO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO REALIZADO.	80
TABLA 17: INTENSIDAD Y DURACIÓN DEL DOLOR EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO.	81
TABLA 18: DOLOR EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE DOSIS EMPLEADAS.	81
TABLA 19: DOLOR EN FUNCIÓN DEL MOTIVO DE ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO (GRUPO DE MISOPROSTOL).	82
TABLA 20: SATISFACCIÓN EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO.	83
TABLA 21: SATISFACCIÓN EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE DOSIS DE MISOPROSTOL.	83
TABLA 22: SATISFACCIÓN EN FUNCIÓN DEL MOTIVO DE ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO MÉDICO.	84
TABLA 23: RECOMENDACIÓN O REPETICIÓN DEL TRATAMIENTO RECIBIDO.	84
TABLA 24: DÍAS DE BAJA O DE NO REALIZACIÓN DE ACTIVIDADES HABITUALES.	85
TABLA 25: VISITAS A URGENCIAS ANTES Y DESPUÉS DE DISPONER DE TELÉFONO DE APOYO.	86

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. LISTADO DE PREPARADOS QUE CONTIENEN MISOPROSTOL EN LA PÁGINA WEB DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO	2
FIGURA 2. REFERENCIA AL MISOPROSTOL EN EL DECIMOSEXTO LISTADO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES PUBLICADO POR LA OMS EN MARZO 2010	2
FIGURA 3: TASA DE ABORTOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD.	6
FIGURA 4: ESTRUCTURA QUÍMICA DEL MISOPROSTOL Y DE LA PROSTAGLANDINA PGE_1	16
FIGURA 5: REPRESENTACIÓN VECTORIAL DEL RATIO MEDIO.	44
FIGURA 6: REPRESENTACIÓN VECTORIAL DEL RATIO INCREMENTAL.	45
FIGURA 7: CUADRO DE ANÁLISIS DE DECISIONES SIGUIENDO EL MODELO DE MARKOV PARA EL CÁLCULO DE COSTES.	61
FIGURA 8: EFICACIA DEL TRATAMIENTO MÉDICO EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE DOSIS.	73
FIGURA 9: TASA ACUMULATIVA DE RESULTADOS DEL TRATAMIENTO MÉDICO.....	73
FIGURA 10: REPRESENTACIÓN VECTORIAL DEL RATIO INCREMENTAL (MISOPROSTOL VERSUS LEGRADO).....	88

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO DEL ABORTO DEL PRIMER TRIMESTRE	110
ANEXO 2: HOJA DE INSTRUCCIONES FACILITADA A LA PACIENTE	115
ANEXO 3: FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS EN LA VISITA DE CONTROL A LOS 15 DÍAS DEL TRATAMIENTO	117
ANEXO 4: ENCUESTA DE SATISFACCIÓN LLEVADA A CABO POR EL SERVICIO DE CALIDAD DEL HOSPITAL A LOS DOS MESES DEL TRATAMIENTO	120
ANEXO 5: RESUMEN DE LOS CASOS CLÍNICOS QUE SUFRIERON COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO....	124

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACE: Análisis coste efectividad

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologist

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

β -HCG: fracción Beta de la Gonadotropina Coriónica Humana.

Cmax: pico de concentración máxima.

CRL/LCC: longitud céfalo-caudal.

DE: desviación estándar.

DIU: Dispositivo intra-uterino.

Dt: Desviación típica.

EIP: enfermedad inflamatoria pélvica.

ETES: Evaluación de Tecnologías Sanitarias o Evaluación de Tecnologías en Salud.

FDA: Federal Drug administration.

g/dl: gramos por decilitro.

Hb: Hemoglobina.

Hcto: Hematocrito.

Hr/hrs: hora/horas.

IC: intervalo de confianza.

IMC : Índice de masa corporal (peso(kg)/talla (m)²).

IVE: Interrupción voluntaria del embarazo.

MBE: Medicina Basada en la Evidencia.

mcg ó μg : microgramos.

mm: milímetros.

MTHFR: metiltetrahidrofolato reductasa.

MTRR: metionin sintasa.

mUI/ml: miliunidades internacionales por mililitro.

ng/ml: nanogramos por mililitro.

nmol/L: nano moles por litro.

Ns: no significativo.

OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud.

OR: odds ratio.

pg/mL: pico gramos por mililitro.

PGE: Prostaglandina E.

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

RR: riesgo relativo.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Tmax: tiempo hasta alcanzar pico de concentración máxima.

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida.

INTRODUCCIÓN

El hecho de que la mujer se haya incorporado completamente a la vida laboral, y que por ese motivo planifique la maternidad, unido a la disponibilidad de tests de embarazo fiables en cualquier farmacia, hace que las gestaciones y sus interrupciones, se diagnostiquen cada vez más en estadios muy precoces, convirtiéndose en uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias de nuestros hospitales.

Alrededor del 25% de las mujeres experimentarán un aborto precoz, entendiendo como tal el que se produce antes de las 12 semanas, a lo largo de su vida (1). El aborto espontáneo clínico se produce entre el 8 y el 20% de los embarazos, y el 80% acontece antes de la duodécima semana (2). Hasta hace poco tiempo, la mayoría de las mujeres con aborto espontáneo se sometían a un legrado, porque se asumía que el tejido retenido aumentaba el riesgo de infección y hemorragia. No obstante, hay estudios que sugieren que estas complicaciones sólo afectan a menos del 10% de las mujeres que abortan, por lo que el tratamiento quirúrgico debe ser indicado sólo ante circunstancias específicas (grado de recomendación C) (3). Además, en los últimos años, estamos asistiendo a un cambio en la práctica médica, sobre todo en nuestra especialidad. Las pacientes demandan técnicas menos intervencionistas y, por ello, está en auge la posibilidad del tratamiento médico o farmacológico del aborto, o incluso el tratamiento expectante, en los que se produce la completa expulsión del producto de la concepción sin instrumentación quirúrgica.

En la actualidad los fármacos que se utilizan para el aborto farmacológico son la mifepristona y las prostaglandinas. El misoprostol (15-desoxi-16-hidroxi-16-metil PGE₁) es el fármaco de síntesis análogo a las prostaglandinas más usado.

Ha sido largo el proceso mediante el cual se ha legalizado su uso en ginecología y obstetricia en nuestro país, y de hecho, hoy en día aunque existen aprobados fármacos con indicaciones en dicha especialidad desde 2008 (Misive 200, Misofar 200 y 25; ver figura 1), todavía no han sido comercializados para su uso extrahospitalario. Ello no ha sido obstáculo para su utilización fuera de indicación (“off-label”) en distintos

ámbitos, amparados en la abundante evidencia científica disponible, y en su calificación por la OMS como “medicamento esencial” en su listado del 2005, y concretando dosificación para tratamiento de aborto en 2010 (figura 2) (4).

Número de Registro	Medicamento	Principios Activos	Laboratorio titular	Estado del medicamento	Condiciones de Prescripción y Uso	Estado comercialización
61079	<u>ARTROTEC - N.R.: 61079</u>	Diclofenaco Sódico, Misoprostol	Pfizer, S.L.	Autorizado 01/01/1997	Con receta	Comercializado
58403	<u>CYTOTEC - N.R.: 58403</u>	Misoprostol	Pfizer, S.L.	Autorizado 01/10/1989	Con receta	Comercializado
69681	<u>MISIVE 200 microgramos COMPRIMIDOS VAGINALES - N.R.: 69681</u>	Misoprostol	Bial Industrial Farmaceutica, S.A.	Autorizado 17/03/2008	Con receta. Uso hospitalario	No comercializado
69683	<u>MISOFAR 200 microgramos COMPRIMIDOS VAGINALES - N.R.: 69683</u>	Misoprostol	Bial Industrial Farmaceutica, S.A.	Autorizado 17/03/2008	Con receta. Uso hospitalario	No comercializado
69682	<u>MISOFAR 25 microgramos COMPRIMIDOS VAGINALES - N.R.: 69682</u>	Misoprostol	Bial Industrial Farmaceutica, S.A.	Autorizado 17/03/2008	Con receta. Uso hospitalario	No comercializado
63071	<u>NORMULEN - N.R.: 63071</u>	Diclofenaco Sódico, Misoprostol	Pfizer, S.L.	Autorizado 13/07/2000	Con receta	No comercializado

Figura 1. Listado de preparados que contienen misoprostol en la página web de la Agencia Española del Medicamento (Abril 2012)

Essential Medicines WHO Model List		16th edition (updated)
Complementary List		
misoprostol		Tablet: 200 micrograms.* <i>* For management of incomplete abortion and miscarriage.</i> Vaginal tablet: 25 micrograms.
mifepristone* – misoprostol* <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content;"> Where permitted under national law and where culturally acceptable. </div>		Tablet 200 mg – tablet 200 micrograms. <i>* Requires close medical supervision.</i>

Figura 2. Referencia al misoprostol en el decimosexto listado de medicamentos esenciales publicado por la OMS en marzo 2010 (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Updated_sixteenth_adult_list_en.pdf)

Se trata, por tanto de una alternativa a la realización de legrado que, “a priori”, presenta una serie de ventajas como: evitar las complicaciones derivadas de la anestesia y del procedimiento quirúrgico (perforación uterina, lesiones cervicales, etc.), abaratar costes (5) y ofrecer a las pacientes la capacidad de decidir en cuanto al tratamiento.

Como inconvenientes se podría destacar las dificultades a la hora de su implantación: se trata de un procedimiento novedoso, que supone un cambio total del proceder habitual en estos casos; la valoración del sangrado en una situación anímica no ideal; la variabilidad en la percepción emocional de la gestación interrumpida y como afecta ésta al dolor; y también es importante el hecho de que el medicamento que se prescribe (Cytotec®) no esté adaptado para su uso para ésta indicación, lo que afecta a la confianza en el tratamiento.

Existe además el riesgo de aparición de complicaciones no controladas, ya que la mujer se encuentra en su domicilio. Y aquí de nuevo, la falta de indicación en ficha técnica juega en contra, ya que a pesar de estar reconocida su utilidad, en caso de complicaciones, el marco legal es, cuanto menos, dudoso.

Todos estos factores resaltan la importancia del estudio de la aplicación del misoprostol en los casos de aborto diferido, lo cual no sólo es importante en nuestro medio, ya que abarata costes y ofrece alternativas a las pacientes, si no que implica la extrapolación de su uso a zonas más desfavorecidas, en las que el acceso a los servicios sanitarios es difícil, en el mejor de los casos. La OMS estima que en 2008 47000 mujeres murieron por complicaciones derivadas del aborto, la mayoría de ellas en países en vías de desarrollo (6).

ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Aborto diferido

Definiciones

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) considera aborto a la expulsión o extracción de su madre de un embrión o de un feto de menos de 500 gr de peso (aproximadamente 22 semanas completas de embarazo) o de otro producto de gestación de cualquier peso o edad gestacional absolutamente no viable (por ejemplo, huevo no embrionado, mola hidatiforme, etc.), independientemente de si hay o no evidencia de vida o si el aborto fue espontáneo o provocado (7).

El aborto precoz es el que ocurre antes de las 12 semanas de gestación, y el aborto tardío es el que tiene lugar con 12 o más semanas de gestación.

La sintomatología más frecuente en un aborto espontáneo es el sangrado vaginal y el dolor hipogástrico en el contexto de una historia de amenorrea. La terminología no ha sido estandarizada por lo que hay mucha variación en los términos usados (7):

Amenaza de aborto. El síntoma más habitual es el sangrado vaginal indoloro o acompañado de un leve dolor hipogástrico. Al examen clínico se objetiva un cérvix cerrado, un tamaño uterino acorde a la edad gestacional y actividad cardiaca fetal positiva, si la gestación es lo suficientemente avanzada. Entre el 90 y el 96 por ciento de las gestaciones que presentan actividad cardiaca positiva y sangrado vaginal entre las semanas 7 y 11, continuaran sin problemas la gestación, ese porcentaje es mayor cuanto mayor es la edad gestacional (8).

Aborto en curso, inevitable o inminente. Cuando el aborto es inminente, el sangrado y el dolor aumentan y el cérvix se dilata (orificio cervical interno > 8 mm). Pueden visualizarse restos ovulares a través del orificio cervical o en vagina si la expulsión del producto ya se ha iniciado.

Aborto incompleto. El cuadro clínico se caracteriza por la expulsión parcial de los productos de la concepción por lo que el orificio cervical aparece abierto, con un tamaño uterino menor que el esperado para la edad gestacional. El diagnóstico ecográfico no siempre es fácil y aunque no existe consenso, se suele utilizar un grosor de la línea media uterina mayor o igual a 15 mm, medida con sonda vaginal (9). Además, la presencia de una ecogenicidad heterogénea hace sospechar la existencia de restos ovulares en el útero

Aborto completo. Éste sucede cuando se produce la expulsión completa del tejido embrionario. Ocurre aproximadamente en un tercio de los casos. Clínicamente se manifiesta por la desaparición del dolor y del sangrado activo, un útero de tamaño normal y bien contraído, con cérvix cerrado. El diagnóstico se basa en un grosor de la línea media uterina menor de 15 mm.

Aborto retenido. Se refiere a la muerte “in útero” del embrión o feto antes de las 22 semanas de gestación, con retención de la gestación por un periodo prologado de tiempo. Según la imagen ecográfica se distinguen dos tipos: el aborto diferido, en el que se observa un embrión sin latido y la gestación anembrionada (“huevo huero”), en el que se observa un saco mayor o igual a 20 mm sin identificarse embrión. Clínicamente el útero suele ser más pequeño de lo esperado, generalmente el cérvix está cerrado y no existe sangrado activo. La ecografía es la base del diagnóstico.

Aborto séptico. Los datos clínicos del aborto séptico incluyen fiebre, escalofríos, mal estado general, dolor abdominal y sangrado vaginal, con frecuencia purulento. La exploración genital evidencia un útero blando con cérvix dilatado y sangrado genital, purulento o no. La analítica presenta leucocitosis con desviación izquierda. La infección suele deberse al *Staphylococcus aureus*, bacilos Gram negativos o cocos Gram positivos. También pueden encontrarse infecciones mixtas con anaerobios y hongos. La infección se puede diseminar dando lugar a salpingitis, peritonitis y septicemia. Es una complicación frecuente en abortos ilegales.

Epidemiología

El aborto espontáneo es la complicación más frecuente del primer trimestre (10) y su frecuencia disminuye con el aumento de la edad gestacional. Se produce entre el 10 y el 20% de los embarazos. La mayoría de los abortos son preclínicos (60%) y por lo general el 85% acontece antes de la duodécima semana de embarazo (2). Si una gestación llega a la séptima semana de gestación con una ecografía normal, la probabilidad de aborto espontáneo es muy baja, inferior al 5% de todos los abortos.

Factores de riesgo

Edad: Es el factor de riesgo más importante y aumenta con la edad materna: 11,1% entre los 20 y los 24 años, 11,9% de 25 a 29 años, 15% de 30 a 34 años, 24,6% de 35 a 39 años, 51% de 40 a 44 años y del 93% a partir de los 45 años (11)(Figura 3).

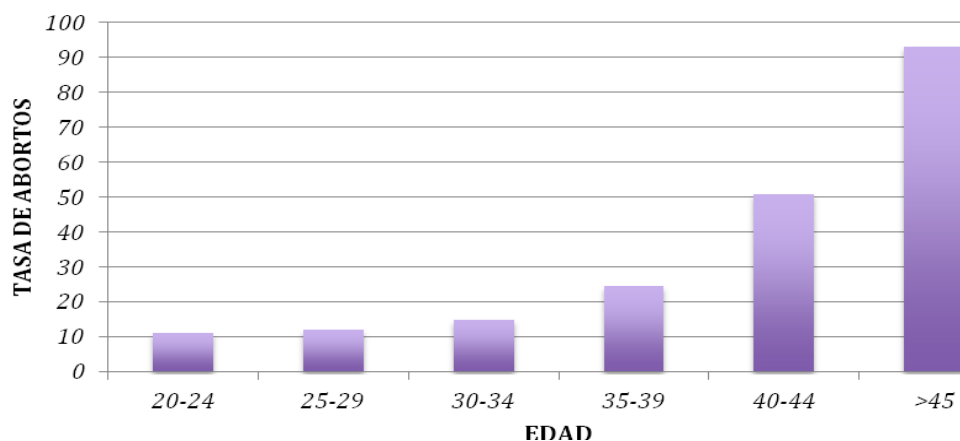


Figura 3: Tasa de abortos en función de la edad.

Abortos previos: Las mujeres que ya han tenido un aborto, tienen más posibilidades de abortar en un segundo intento (16%), y las que han tenido dos abortos tienen mayores probabilidades de tener un tercero (25%). A pesar de todo, una paciente que haya tenido tres abortos aún tiene una posibilidad del 55% de tener un cuarto embarazo con éxito (12).

Tabaco: El consumo excesivo de tabaco (más de 10 cigarrillos/día) se asocia con un aumento del riesgo de aborto (riesgo relativo 1.2 a 3.4) (13). El mecanismo es desconocido, pero podría estar relacionado con sus efectos vasoconstrictores y antimetabólicos. El consumo de tabaco por parte de la pareja también podría incrementar el riesgo de pérdida fetal (14).

Alcohol: Estudios observacionales encuentran que el consumo moderado-alto de alcohol incrementa el riesgo de aborto espontáneo, pero no de forma consistente (15).

Cocaína: El consumo de cocaína se asocia a parto pretérmino, y podría ser también factor de riesgo de aborto espontáneo (13).

Anti-inflamatorios no esteroideos: El uso de estos medicamentos en el periodo periconcepcional, exceptuando el acetaminofén, podría estar asociado a aumento de riesgo de aborto espontáneo (16). El mecanismo que se postula es debido al efecto antiprostaglandínico que interferiría en la implantación (17).

Aumento del intervalo entre ovulación e implantación: Un periodo de tiempo mayor de 10 días entre la ovulación y la implantación, también se relaciona con el aborto espontáneo (18). El retraso se puede deber a la fertilización de un ovocito “viejo”, alteración en el transporte tubal o a una receptividad uterina alterada.

Niveles bajos de folatos: Un estudio caso-control, demuestra que unos niveles plasmáticos bajos de folatos ($\leq 2,19$ ng/ml(4,9 nmol/L)) se asocian con aumento de riesgo de aborto espontáneo entre las semanas 6 y 12, pero sólo si el cariotipo fetal es anormal (19). No se encuentra ese efecto en los casos de niveles bajos de folatos con cariotipos normales o en caso de niveles altos de folatos. Todavía se investiga si los niveles bajos de folatos aumentan el riesgo de cariotipo anormal y el aborto posterior. Algunos autores sugieren que el polimorfismo en los genes de la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la metionin sintasa (MTRR) aumentan el riesgo de no-disyunción meiótica.

Peso materno: Un índice de masa corporal menor de $18,5 \text{ kg/m}^2$ o por encima de 25 kg/m^2 se ha asociado con un aumento del riesgo de infertilidad y de aborto espontáneo (20) (21).

Enfermedad celiaca: Una enfermedad celiaca no tratada se puede asociar a un riesgo aumentado de aborto diferido.

Etiología

Se discuten múltiples factores etiopatogénicos, entre los que destacan:

Anomalías cromosómicas: Son las causantes de aproximadamente el 50% de todos los abortos. La mayoría son aneuploidías; las anormalidades estructurales y los mosaicismos son menos frecuentes.

Cuanto menor sea la edad gestacional a la que se produce el aborto, mayor es la incidencia de defectos citogenéticos: la incidencia de cariotipos anormales es del 90% en gestaciones anembrionadas, 50% en abortos de 8 a 11 semanas, y disminuye al 30% en abortos de 16 a 19 semanas de gestación (22). La mayoría son de novo, no es frecuente que se deban a defectos heredados como la presencia de translocaciones balanceadas en los progenitores. En un estudio en el que se revisaron 8.841 abortos las anomalías cromosómicas más frecuentes fueron (23):

- Trisomías autosómicas: 52 por ciento. Las más frecuente entre ellas la del cromosoma 16, letal.
- Monosomía X: 19 por ciento
- Poliploidias: 22 por ciento
- Otras: 7 por ciento.

Anomalías congénitas: Son causadas por alteraciones genéticas, factores extrínsecos (por ejemplo bridas amnióticas) y exposición a teratógenos. Los posibles teratógenos incluyen: enfermedades maternas, como la diabetes mal controlada, drogas, estrés físico (como la fiebre) y sustancias químicas ambientales (por ejemplo el mercurio).

Traumatismos: Procedimientos invasivos como la biopsia corial y la amniocentesis incrementan el riesgo de aborto.

Factores del huésped:

- Malformaciones uterinas: Pueden ser congénitas o adquiridas (septos, miomas submucosos, adherencias, etc.) y podrían interferir en la implantación y el crecimiento adecuados (24) .
- Infecciones maternas: múltiples organismos pueden ocasionar una infección aguda que lleve a un aborto (por ejemplo: Listeria Monocitogenes, Toxoplasma Gondii, Parvovirus B19, Rubeola, Herpes simple, Citomegalovirus).
- Endocrinopatías maternas: Alteraciones tiroideas, síndrome de Cushing, síndrome de ovario poliquístico.
- Trombofilias y anomalías del sistema inmune: Lupus Eritematoso Sistémico, síndrome antifosfolípido, etc.

Desconocidas: Se discute si algunos casos de aborto diferido se podría deber a anomalías congénitas no detectadas en los estudios de cariotipo estándar.

Diagnóstico

Anamnesis

Se debe estimar la edad gestacional en base a la fecha de última regla, la duración habitual del ciclo menstrual, la existencia y tipo de irregularidades menstruales, y la fecha en que se obtuvo la primera prueba de embarazo positiva.

La sintomatología generalmente consiste en amenorrea, dolor pélvico y sangrado vaginal, si bien, dada la realización de estudios ecográficos cada vez más precoces, en muchas ocasiones las pacientes se encuentran asintomáticas en el momento del diagnóstico.

Exploración física

Es importante, en principio, confirmar la estabilidad hemodinámica de la paciente y descartar un abdomen agudo

Se debe realizar especuloscopia para comprobar el origen, la cantidad y el aspecto del sangrado, y una exploración bimanual para constatar si existe dilatación cervical, si el tamaño y la forma uterina son acordes con los datos menstruales, y si se identifican masas anexiales.

Ecografía

El diagnóstico de certeza debe establecerse mediante la exploración ecográfica. Su realización es obligatoria ante cualquier embarazada con sospecha de aborto (grado de recomendación B) (25). Se debe emplear sonda vaginal siempre que se disponga de ella (grado de recomendación B) (26). Ser cauto, y en caso de duda repetir la exploración tras un intervalo de tiempo (7 días) para evitar un falso diagnóstico de aborto.

Los signos ecográficos que permiten de forma inequívoca el diagnóstico de aborto diferido son:

- Ausencia de actividad cardíaca en un embrión con longitud céfalo-caudal (LCC) >5 mm (grado de recomendación B) (27).
- Ausencia de actividad cardíaca en un embrión con LCC $>3,5$ mm inequívocamente demostrada por un evaluador experimentado en condiciones óptimas para la visualización del embrión (grado de recomendación B) (28).
- Saco gestacional con un diámetro medio de ≥ 20 mm sin evidencia de polo embrionario ni saco vitelino en su interior (grado de recomendación B) (29).

Determinación de β -HCG

Resulta de utilidad como complemento a la ecografía en caso de que no se pueda establecer con seguridad la localización de la gestación.

A partir de niveles >1000 mUI/ml es factible localizar la gestación por ecografía transvaginal. Cuando los niveles de β -HCG superan las 1.500 mUI/ml, es posible localizar una gestación intrauterina en más del 90% de los casos.

En una gestación intrauterina viable, los niveles de β -HCG tienden a duplicar su valor cada 48 horas. Si el incremento es menor, se debe sospechar la presencia de una gestación ectópica. Cuando los niveles disminuyen a los 2 días nos encontramos ante una gestación no viable, ya sea intrauterina o ectópica (30) (31).

Diagnóstico diferencial

Sangrado por implantación. Se trata de una hemorragia escasa, en cantidad menor a una menstruación, que ocurre en casi la mitad de las embarazadas entre las semanas 4^a y 6^a. A veces se puede confundir con una menstruación, lo que alteraría el cálculo de la edad gestacional. No se asocia a peor pronóstico, por lo que no se trata de una amenaza de aborto (32).

Patología del aparato genital. Una de las causas más frecuentes de hemorragia del primer trimestre, es el traumatismo ocasionado por las relaciones sexuales sobre una vagina o cérvix más friables, debido a los cambios del embarazo. La exploración con espéculo permitirá confirmar la procedencia del sangrado.

Metrorragia disfuncional. Se descartará mediante la realización de test de embarazo.

Embarazo ectópico. En casos en los que no es posible localizar la gestación por ecografía con prueba de embarazo positiva. Se deben cuantificar los niveles de β -HCG. La sospecha de embarazo ectópico debe ser alta cuando por ecografía transvaginal se objetiva un útero vacío y los niveles de β -HCG sérica son >1800 mUI/ml (grado de recomendación B) (33).

Gestación molar. Se debe sospechar ante niveles de β -HCG muy elevados junto con el hallazgo ecográfico de cambios hidróticos placentarios y/o quistes decalutéticos.

Tratamiento del aborto espontáneo

Revisiones sistemáticas de estudios randomizados concluyen que tanto el tratamiento quirúrgico, como el médico, como el expectante son efectivos, pero la evacuación uterina completa en 48 horas es más probable con el tratamiento quirúrgico frente al médico, y más probable con tratamiento médico que con el expectante (34).

Tratamiento quirúrgico

Hasta hace poco tiempo, la mayoría de las mujeres con aborto espontáneo recibían tratamiento quirúrgico, mediante la práctica de un legrado, porque se asumía que el tejido retenido aumentaba el riesgo de infección y hemorragia. Pero cuando se compara el tratamiento quirúrgico frente al médico, y frente al expectante, en caso de abortos del primer trimestre, la tasa de infección es de un 2-3 por ciento y no hay diferencias significativas según el manejo terapéutico (34).

Es un procedimiento que no está exento de riesgos debido a la anestesia, y de complicaciones como: la perforación uterina, adherencias intrauterinas, trauma cervical y la posibilidad de infección que puede llevar a problemas de fertilidad o de aumento de incidencia de embarazos extrauterinos (35).

Por lo anteriormente expuesto, la SEGO aconseja el tratamiento quirúrgico ante circunstancias específicas (grado de recomendación C) (3): a mujeres que prefieren esta opción, en casos de hemorragia intensa y persistente, y cuando se presente inestabilidad hemodinámica, evidencia de tejidos retenidos infectados, contraindicación para el tratamiento médico o sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional (7).

Los beneficios del tratamiento quirúrgico incluyen la posibilidad de programación, que el procedimiento se completa habitualmente en un periodo más corto de tiempo, que la expulsión de los restos abortivos ocurre siempre en un centro sanitario y que la

tasa de éxito es alta (oscila entre el 93-100%), siendo en la mayoría de estudios de más del 98% (36).

No hay evidencia para recomendar la maduración cervical sistemática, pero debe ser rutinaria en mujeres de <18 años o cuando la gestación supere las 10 semanas de amenorrea (grado de recomendación B). El régimen óptimo para la preparación cervical, de acuerdo a la evidencia disponible, sería la administración vaginal de 400 mcg de misoprostol 3 horas antes de la cirugía (37).

Tratamiento expectante

Se trata de una alternativa en caso de gestaciones menores de 13 semanas que no presentan signos de infección y se encuentran estables desde el punto de vista hemodinámico.

En una revisión Cochrane que incluía 5 estudios randomizados, se concluye que, cuando se compara con el tratamiento quirúrgico, se asocia a mayor riesgo de aborto incompleto, necesidad de cirugía no programada para vaciado uterino y mayor sangrado, pero se trata de una alternativa razonable cuando la paciente prefiere el no-intervencionismo (38). Estudios randomizados que comparan el tratamiento médico con el manejo expectante muestran similares tasas de evacuación uterina (39).

La mayoría de las expulsiones ocurren en las primeras dos semanas tras el diagnóstico, aunque algunas mujeres requieren un seguimiento más prologando (40). En caso de fracaso siempre se podrá recurrir al tratamiento médico o quirúrgico.

Tratamiento médico

En los últimos años, estamos asistiendo a un cambio en la práctica médica, sobre todo en nuestra especialidad. Las pacientes demandan técnicas menos intervencionistas y, por ello, está en auge el tratamiento médico o farmacológico del aborto, que es aquél en el que se produce la completa expulsión del producto de la concepción sin instrumentación quirúrgica.

Puede ser de elección en los siguientes casos: si la paciente desea evitar una intervención quirúrgica, cuando el índice de masa corporal de la mujer es mayor de 30 Kg/m² o ante la presencia de malformaciones, miomas uterinos o intervenciones a nivel de cérvix uterino que dificulten el tratamiento quirúrgico (7).

Las principales ventajas que ofrece el tratamiento médico son:

- Evita la anestesia y los riesgos asociados a ella.
- Tiene escasos efectos secundarios si se administra por vía vaginal y estos son leves y autolimitados.
- En caso de que sea necesario realizar un legrado, facilita la dilatación cervical.
- La evacuación de restos abortivos se produce de forma más precoz que con tratamiento expectante.

Las complicaciones principales son:

- En ocasiones se pueden producir hemorragias intensas que hagan necesaria la intervención quirúrgica urgente y/o la transfusión de sangre o derivados.
- En raras ocasiones infección de restos abortivos.
- Persistencia de restos ovulares.
- Efectos secundarios importantes de la medicación como: hipertensión uterina, broncoconstricción, síntomas vasomotores, síntomas gastrointestinales, hipertermia, rubor facial, cefalea, dolor torácico.

En la actualidad los fármacos que se utilizan para el aborto farmacológico son: la mifepristona y las prostaglandinas.

La mifepristona o RU486 es un derivado 19-noresteroide sintético que bloquea específicamente los receptores de la progesterona y de los glucocorticoides. La FDA ha aceptado su utilización para la finalización de las gestaciones menores de 49 días, con tasas de éxito del 60-80 %, la cual aumenta al 95% si se combina con una prostaglandina (41).

Las prostaglandinas se han usado desde principios de los años 70 para maduración del cérvix uterino en la inducción del parto. Son compuestos químicos orgánicos altamente activos, producidos en prácticamente todos los tejidos de la economía y que juegan un papel primordial en reproducción humana y en muchos procesos vitales.

Su compleja nomenclatura obedece a tres convenciones. En primer lugar la letra mayúscula se refiere a la estructura química del anillo; el numeral se refiere al número de enlaces dobles o radicales insaturados presentes en las cadenas laterales de la molécula; y en tercer lugar el subíndice expresado como letra griega α o β describe la dirección espacial respecto al plano del anillo que adoptan los grupos OH de las cadena laterales.

Las prostaglandinas, entre las que se encuentran gemeprost (análogo PGE₁), dinoprostona (PGE₂ natural), carboprost (PGE₂ sintética) y misoprostol (PGE₁ sintético), son usadas para maduración cervical y como estimulantes de la contracción uterina.

Misoprostol

Farmacología

El misoprostol (15-desoxi-16-hidroxi-16-metil PGE_1) es el fármaco de síntesis análogo de las prostaglandina más usado en ginecología y obstetricia. Se trata de un análogo sintético de la prostaglandina E_1 con propiedades antisecretoras y de protección de la mucosa gástrica, que se desarrolló en los años 70 para la prevención de las úlceras pépticas provocadas por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (42).

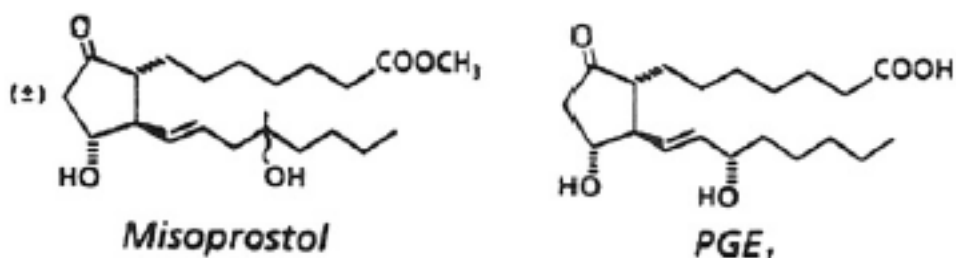


Figura 4: Estructura química del Misoprostol y de la Prostaglandina PGE_1

Estructura y química del misoprostol: La figura 4 corresponde a la estructura del misoprostol y su análogo natural, la prostaglandina E_1 . En 1967, Robert y col. (43) descubrieron que las prostaglandinas naturales del grupo E inhibían la secreción ácida gástrica. Pero éstas tenían tres inconvenientes que dificultaban su uso clínico:

- Metabolismo rápido: lo que conllevaba falta de actividad oral y corto periodo de acción al administrarlas por vía parenteral.
- Múltiples efectos secundarios.
- Inestabilidad química.

El misoprostol difiere estructuralmente de la prostaglandina E en la presencia de un metil ester en C-1, un grupo metilo en C-16 y un grupo hidroxilo en C-16 en vez de en C-15. El metil ester en C-1 aumenta la actividad antisecretora y la duración del efecto del misoprostol, mientras que el cambio del grupo hidroxilo del C-15 al C-16 y

la adición del grupo metilo en C-16 mejora la actividad oral, aumenta la duración del efecto y mejora el perfil de seguridad del fármaco.

Farmacocinética: Tras su absorción, el misoprostol sufre una rápida de-esterificación a su forma ácida libre, la cual es responsable de su actividad clínica, y que es detectable en plasma.

Los comprimidos de misoprostol se desarrollaron para su uso por vía oral. Sin embargo, otras vías de administración como la vaginal, sublingual, rectal o a través de la mucosa oral se han utilizado en ginecología y obstetricia.

Múltiples trabajos han estudiado el perfil farmacocinético de cada vía, teniendo en cuenta: el pico de concentración máxima (Cmax), que refleja la absorción del fármaco; el tiempo hasta alcanzar ese pico (Tmax), que se relaciona con la velocidad de la absorción; y la biodisponibilidad, que denota la exposición al fármaco (44).

Vía oral: Se absorbe casi en su totalidad y de forma rápida por el tracto gastrointestinal, pero sufre un primer paso hepático importante convirtiéndose en la forma ácida de misoprostol (activa). Tras una única dosis de 400 mcg, alcanza el pico de concentración máxima en 30 minutos y desciende de forma rápida a los 120 minutos manteniéndose en niveles muy bajos a partir de ese momento.

Vía vaginal: La concentración plasmática aumenta de forma gradual alcanzando el pico máximo a los 70-80 minutos y luego desciende lentamente con niveles de fármaco todavía detectables a las 6 horas. Aunque la concentración máxima es mayor por vía oral, por vía vaginal hay mayor biodisponibilidad (45).

El coeficiente de variación de la biodisponibilidad es mayor que tras la administración oral (46), esto significa que la absorción del misoprostol por vía vaginal no es uniforme, y esta variación podría estar relacionada con el pH y el flujo vaginales, así como por el sangrado.

Se ha intentado mejorar la absorción, incluso se recomienda humedecer los comprimidos antes de su introducción en vagina, pero esto no ha mejorado la

biodisponibilidad (44). Aun así la vía vaginal tiene un efecto clínico importante que podría explicarse por la existencia de un mecanismo similar al que se ha descrito como transporte directo vaginal-uterino para la progesterona (47).

Vía sublingual: el comprimido se disuelve en 20 minutos. Esta vía presenta el menor tiempo hasta alcanzar el pico máximo (30 minutos), la mayor concentración máxima y la mejor biodisponibilidad cuando se compara con otras vías (44) . Se puede explicar por: gran vascularización de la zona, pH relativamente neutro, evitar el primer paso hepático.

Vía mucosa oral: Situando el comprimido entre los dientes y la mejilla. La curva de absorción es similar a la ruta vaginal con un pico máximo a los 75 minutos, pero los niveles séricos son menores, por lo que la biodisponibilidad es la mitad que la obtenida por la vía vaginal (48).

Vía rectal: El pico de concentración máxima se produce a los 40-65 minutos pero su biodisponibilidad es sólo un tercio de la obtenida por vía vaginal (48).

Entender la farmacocinética de las diferentes vías de administración puede ayudar a establecer el mejor régimen según su aplicación clínica, y también evitar efectos secundarios. Por ejemplo, la vía sublingual es la que alcanza mayor concentración máxima y se asocia con una tasa de efectos secundarios más elevada que las otras rutas.

El misoprostol es primariamente metabolizado en el hígado y menos de un 1% se excreta por la orina (49).

Las dosis tóxicas de misoprostol no se han determinado con exactitud, sin embargo dosis acumuladas de 2200 mcg en 12 horas han sido bien toleradas (50). Estudios toxicológico preclínicos indican un margen de seguridad de como mínimo 500 a 1000 veces entre dosis letales en animales y dosis terapéuticas en humanos (51). Aun así, se ha dado un caso de muerte publicado, en una mujer que falleció por fallo multiorgánico tras una sobredosis de misoprostol (60 comprimidos en 2 días) (52) .

Farmacodinamia: El misoprostol tiene tanto actividad antisecretora (inhibe la secreción ácida gástrica) como protectora de la mucosa gástrica (en animales). Los AINEs inhiben la síntesis de prostaglandinas, y una deficiencia de las mismas en la mucosa gástrica puede disminuir la secreción de moco y bicarbonato, contribuyendo al daño de la mucosa gástrica por estos fármacos. El misoprostol puede incrementar la producción de bicarbonato y moco, pero en humanos se ha demostrado que dosis iguales o superiores a 200 mcg también tienen efecto antisecretor.

Estudios in vitro en células parietales caninas, utilizando ácido de misoprostol tritiado, han llevado a la identificación y caracterización de los receptores prostaglandínicos específicos. La unión al receptor es saturable, reversible y estereoespecífica. Los receptores tienen una gran afinidad por el misoprostol, por su metabolito ácido, y por otras prostaglandinas del tipo E, pero no por las prostaglandinas F o I u otros componentes como la histamina o la cimetidina.

El misoprostol produce una reducción moderada de la concentración de pepsina en condiciones basales, pero no durante la estimulación con histamina.

En el útero produce contracciones que pueden poner en peligro la gestación en caso de utilizarse en gestaciones pretérmino, o a dosis que puedan producir desprendimientos de placenta.

Efectos secundarios: Suelen ser leves y autolimitados.

No se han descrito efectos adversos clínicamente significativos a nivel hematológico, endocrinológico, bioquímico, inmunológico, respiratorio, oftalmológico, plaquetario o cardiovascular. La diarrea es el efecto secundario más ampliamente relacionado con el uso de misoprostol, pero suele ser leve y autolimitada. También pueden darse náuseas y vómitos que suelen desaparecer a las 2-6 horas.

La fiebre y los escalofríos se dan con frecuencia cuando se emplean altas dosis en el tercer trimestre o en el postparto precoz, por ejemplo cuando se utiliza misoprostol para la prevención o el tratamiento de la hemorragia postparto (45).

Otro efecto a tener en cuenta, es el riesgo de rotura uterina, especialmente en pacientes con cicatrices previas. Es poco frecuente cuando se utiliza misoprostol para el aborto médico en el primer trimestre (53), pero el riesgo aumenta a lo largo de la gestación. El fabricante de Cytotec® establece que no se debe utilizar para la maduración cervical en la inducción del parto. Aún así en American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) apoya este uso fuera de ficha técnica siempre que la paciente no haya sido sometida a una cesárea o a una cirugía uterina mayor con anterioridad (54). Si se usa con éste fin, se pueden dar hiperestimulación uterina, rotura uterina o efectos adversos en el feto y en la madre.

Algunas pacientes se han quejado de mal sabor cuando se ha administrado por vías oral o bucal. También se ha descrito sensación de adormecimiento en la boca y la garganta cuando se utiliza la vía sublingual.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a prostaglandinas. Y se debe utilizar con precaución si existen enfermedades cardiovasculares, insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada.

No se debe utilizar para reducir aparición de úlceras inducidas por AINEs en mujeres en edad fértil, salvo que la paciente utilice método anticonceptivo eficaz.

Uso durante el embarazo: Además de lo mencionado respecto a la rotura uterina, la exposición al misoprostol al comienzo de la gestación se ha asociado a múltiples defectos congénitos. Aun así, los estudios de mutagenicidad del misoprostol han sido negativos y no se ha demostrado que sea embriotóxico, fetotóxico o teratogénico (55). Por tanto las malformaciones podrían estar relacionadas con la alteración del flujo sanguíneo causado por las contracciones uterinas inducidas por el misoprostol durante el desarrollo embrionario. Se estima que el riesgo absoluto de malformaciones tras la exposición al misoprostol es relativamente bajo, alrededor del 1% de los fetos expuestos. Uno de los descritos es el síndrome de Moebius: parálisis facial congénita con o sin alteraciones en los miembros, ausencia de dedos, pie equinovaro y alteraciones de los pares craneales (V,VI,VII y XII) (56). Otras publicaciones han descrito malformaciones como el síndrome de Poland-Moebius: hipertelorismo,

patrón dismórfico facial, labio leporino y paladar hendido, onfalocele y gastrosquisis, y artrogriposis múltiple congénita (57) (58).

Uso en la lactancia: Se ha detectado ácido de misoprostol (forma activa) en leche materna. Las concentraciones tras una sola dosis oral fueron de 7,6-20,9 pg/mL a la hora y disminuyeron hasta <1 pg/mL a las 5 horas. No se han detectado efectos adversos en los lactantes, y no hay datos sobre otras vías de administración, pero parece razonable aconsejar a las mujeres lactando que se saquen la leche y la desechen hasta 5 horas después de la toma del medicamento (59).

Interacciones medicamentosas:

Antiácidos: Pueden aumentar los efectos adversos del misoprostol. Su uso junto con antiácidos que contienen magnesio puede aumentar el riesgo de diarrea. Excepciones: Hidróxido de aluminio, carbonato cálcico, bicarbonato sódico

Carbetocina: El misoprostol puede aumentar el efecto terapéutico. Se debe evitar su asociación.

Oxitocina: El misoprostol puede aumentar su efecto terapéutico. Considerar modificar el tratamiento

Interacción con alimentos: El pico de concentración sérica puede ser menor si se administra con alimentos. Si se administra justo después de las comidas se minimiza la incidencia de diarrea.

Efecto del misoprostol sobre el aparato genital

El efecto uterotónico y de maduración cervical, se consideraron efectos secundarios más que terapéuticos cuando se introdujo el misoprostol, pero son estos mismos los que han hecho que se use de forma tan amplia hoy en día en nuestra especialidad.

Efecto sobre el útero: Tras una única dosis de misoprostol por vía oral se produce un aumento del tono uterino (60). Sin embargo, para producir dinámica regular, se precisa mantener el nivel plasmático de misoprostol, lo que requiere de repetición de dosis.

El efecto de una dosis vaginal, comienza también aumentando el tono uterino, pero tras 1-2 horas aparecen contracciones regulares que se mantienen como mínimo hasta 4 horas tras la administración (61), esto explica la mejor eficacia clínica de la vía vaginal frente a la oral.

También se ha estudiado la vía sublingual para la inducción del aborto médico en el primer y segundo trimestre (62) (63). Aronsson y col. compararon los efectos sobre la contractilidad uterina según las diferentes vías de administración (60), y encontraron que el aumento en el tono uterino es más rápido y pronunciado tras administración oral o sublingual, que tras la vía vaginal. El tiempo medio para incrementar el tono uterino fue de 8 y 11 minutos para la vía oral y sublingual respectivamente, comparado con 20 minutos con la vía vaginal.

El tiempo que se tarda en alcanzar el tono uterino máximo también es menor en las vías oral y sublingual respecto a la vaginal.

A partir de las 2 horas tras la administración, el tono uterino comienza a disminuir y en el caso de la administración oral acaba el efecto, mientras que en los casos de administración sublingual o vaginal, van apareciendo de forma paulatina contracciones regulares, las cuales se mantiene por un periodo más prolongado tras administración vaginal (4 horas) respecto a la vía sublingual (3 horas).

El efecto sobre la contractilidad uterina cuando se administra a través de la mucosa oral es muy similar a la vía vaginal. La administración rectal presenta una menor actividad uterina en términos de contractilidad y tono, y además el tiempo que tarda en hacer efecto es el más largo, 103 minutos (significativamente mayor que las otras vías) (48).

Los estudios sobre la contractilidad uterina han demostrado que para el desarrollo de contracciones regulares, se precisa un nivel plasmático sostenido en vez de una concentración plasmática elevada. Se desconoce cual sería el nivel necesario para el desarrollo de dinámica uterina regular, y esto además se complica debido al incremento de la sensibilidad del útero a las prostaglandinas durante el embarazo.

El efecto clínico que se requiere para distintas indicaciones también varía. La fuerza contráctil necesaria para alcanzar el efecto terapéutico generalmente se incrementa con la gestación. Es decir, se precisan contracciones más fuertes para inducir el parto que para un tratamiento médico del aborto. Además, el efecto de “ablandamiento” del cuello, también contribuye a su acción clínica (45).

Efecto sobre el cérvix: Múltiples trabajos han demostrado que se facilitaba la dilatación cervical cuando se aplicaba misoprostol, previo a la realización del procedimientos invasivos (64). Este efecto, podría ser secundario a las contracciones uterinas provocadas por el misoprostol, pero parece más probable que se deba a un efecto directo sobre el cuello.

El cérvix uterino está compuesto esencialmente de tejido conectivo. Las células musculares lisas componen menos del 8% de la parte distal cervical. No se conoce el mecanismo exacto de la dilatación cervical, pero se han implicado una serie de procesos biomecánicos: disminución del contenido total de colágeno, aumento de la solubilidad del colágeno y aumento de la actividad colagenolítica.

Los cambios en la matriz extracelular durante la dilatación cervical son similares a los que se producen en la respuesta inflamatoria (65). Durante la dilatación cervical se produce un influjo de células inflamatorias en el estroma cervical, lo que aumenta las metaloproteinasas y así se llega a la degradación del colágeno y al “ablandamiento” del cuello (66). Se postula que estas células producen citoquinas y prostaglandinas que actúan en el metabolismo de la matriz extracelular. Se ha demostrado que varios análogos de prostaglandinas disminuirían el contenido de hidroxiprolina en el cérvix gestante (67).

Uso del misoprostol en el tratamiento del aborto espontáneo del primer trimestre

Prescripción de medicamentos sin indicación en ficha técnica

Para que un medicamento sea aprobado para una indicación concreta, deben presentarse numerosas evidencias científicas a los organismos oficiales. Si con su uso,

como en el caso del misoprostol, salen a la luz nuevas posibilidades, se deben presentar de nuevo estudios que avalen las nuevas indicaciones, lo cual es frecuente que no se haga. Por tanto, aunque los médicos normalmente prescriben de acuerdo con las indicaciones con licencia, no están obligados a ello, prescribiendo en ocasiones fuera de las indicaciones oficialmente reconocidas.

La utilización de un medicamento fuera de indicación esta justificada en alguna ocasiones, por ejemplo (68):

- Cuando dos productos que contienen el mismo principio activo tienen diferentes indicaciones en su ficha técnica.
- Cuando las indicaciones son tan amplias que no se puede determinar su límite (por ejemplo cuando se prescriben antibióticos de forma empírica, aprobados para gérmenes sensibles a ellos, antes de conocer las resistencias).
- El caso de los genéricos (no existe las mismas evidencias científicas que para el medicamento de marca). Se supone que al ser el mismo principio activo tendrá las mismas indicaciones.
- Medicamentos con evidencia científica suficiente que los muestra como efectivos aunque no tengan la indicación oficialmente aprobada. Como la amitriptilina para el dolor neuropático, o el misoprostol para su uso en ginecología.
- Prescripción de algunos medicamentos en los que la ficha técnica no describe su uso en niños, ancianos, embarazos o mujeres lactando. Si hay evidencia publicada de eficacia y seguridad, es razonable prescribirlos.
- En condiciones en las que no existe ningún medicamento de probada eficacia con ensayos clínicos, otra evidencia científica puede ser tomada en cuenta. Como en el caso del Edetato de Dicalcico para el envenenamiento por cianuro: los iones de cianuro tiene mayor afinidad por el cobalto que por el hierro en los citocromos.

Por supuesto, el médico tiene que valorar el beneficio frente al riesgo en cada caso. Para defenderse en el caso de acusación por negligencias, se debe estar respaldado por la comunidad científica, las notas en la historia clínica y el consentimiento informado del paciente.

Uso de misoprostol fuera de indicación (“off-label”)

Está documentado que al menos en Brasil, y seguramente en otros muchos países sudamericanos, los empleados de farmacia, supusieron que podía utilizarse el efecto (secundario) del Cytotec[®] sobre el útero y venderlo como una droga que podría ser efectiva para “provocar la menstruación” en casos de amenorrea. El conocimiento de su efectividad para inducir abortos se difundió rápidamente en la población, y a fines de la década de los 80, una elevada proporción de los abortos clandestinos en Brasil eran inducidos con misoprostol (69).

Aunque haya indicios correlacionando el aumento de su utilización con la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada al aborto (70), la comercialización del producto sufrió interrupciones, influenciada por la prensa y los propios profesionales contrarios al aborto, resultando en una falta de utilización en la década de los 90. Esto llevó a la aparición de un importante mercado negro (71).

Su evidente capacidad de provocar contracciones uterinas estimuló a que se evaluase su utilización para la inducción del parto con feto vivo o para la interrupción precoz del embarazo aprovechando sus características de ser barato, y estable a temperatura ambiente. Desde entonces muchos especialistas comenzaron a apreciar la ventaja de disponer de una prostaglandina accesible y fácil de manipular, que permitía tener mayor éxito en las inducciones de parto con cuello inmaduro (72).

La facilidad con que el misoprostol puede provocar abortos, ha llevado a la compañía que lo produce y a los organismos oficiales, a ser cautos a la hora de su introducción, y por ello, a pesar de la existencia de evidencia que avala su uso en ginecología, la compañía farmacéutica que lo produce advierte de los riesgos de su uso en mujeres embarazadas (73). Este es el motivo por el que el Cytotec[®], la primera forma comercial y la más ampliamente distribuida, permanece sin indicación para su uso en ginecología en su ficha técnica. La falta de dicha indicación ha ocasionado una serie de problemas, como la desconfianza por parte de las autoridades sanitarias, la falta de una estrategia coordinada de marketing y, quizás, la más importante, la confusión acerca de la correcta dosificación.

Algunos autores consideran que la falta de licencia para su uso en ginecología no se corresponde con que sea poco eficaz o inseguro, sino que se trata de un problema económico al no ser coste-efectivo para la compañía farmacéutica el cambio de su ficha técnica (74).

En 2007, se reunió un comité de expertos en Bellagio, Italia, para establecer las dosis adecuadas de misoprostol (Bellagio Expert Group). Las guías se publicaron en un suplemento del International Journal of Gynaecology and Obstetrics (volumen 99; suplemento 2)(Tabla 1).

Indicación	Dosis	Observaciones
Interrupción gestación (0-12 semanas)	800µg vaginal/12-horas	Mejor usar 48 horas tras 200 mg. mifepristona
Aborto espontáneo (0-12 semanas)	800µg vaginal/ 3-horas o 600µg sublingual/3-horas	Administrar 2 dosis y dejar actuar 1-2 semanas (salvo hemorragia importante o infección)
Aborto incompleto (0-12 semanas)	600µg oral (dosis única)	Dejar actuar 2 semanas (salvo hemorragia importante o infección)
Interrupción gestación (13-24 semanas)	400µg vaginal/3 horas x5	Usar 200µg en mujeres con cesárea anterior. Mejor administrar 48 horas tras 200mg de mifepristona.
Muerte fetal intraútero (>24 semanas)	13-17 sem: 200µg/6 hrs 18-26 sem: 100µg/6 hrs 27-43 sem: 25-50µg/ 4 hrs	Dosis menores en mujeres con cesárea anterior
Inducción del parto (feto vivo >24 semanas)	25µg vaginal/ 4hr ó 50µg oral/ 4hr ó 20µg solución oral/2 horas	NO usar en caso de cesárea anterior
Profilaxis hemorragia postparto	600µg oral ó sublingual (dosis única)	No es tan efectivo como oxitocina o ergometrina. Excluir segundo gemelo antes de administrar. No repetir en 2 horas.
Tratamiento hemorragia postparto	600µg oral ó sublingual (dosis única)	Evidencia limitada en cuanto a su beneficio. Utilizar oxitócicos convencionales como primera línea
Preparación cervical previa a instrumentación	400µg vaginal 3 horas antes del procedimiento	Utilizar para inserción de dispositivos intrauterinos, interrupción quirúrgica del embarazo, legrado

Tabla 1: Recomendaciones de dosificación de misoprostol del grupo de Bellagio (75).

En nuestro país actualmente existen aprobados fármacos con indicaciones en nuestra especialidad desde 2008 (Misive 200, Misofar 200 y 25)(ver figura 1), y han tardado en ser comercializados. Ello no ha sido obstáculo para su utilización fuera de indicación (“off-label”) en distintos ámbitos, amparados en la abundante evidencia científica disponible y en su calificación por la OMS como “medicamento esencial” en su listado del 2005, y concretando dosificación para tratamiento de aborto en 2010 (figura 2), de hecho es considerado como uno de los fármacos que más vidas puede salvar evitando la mortalidad materna (76) (77) (78).

En contrapartida, la decisión del fabricante de mantener la indicación para la úlcera tiene consecuencias positivas. Dado que es una medicación de uso continuo, para la prevención de úlceras, el precio es más reducido, y como se necesitan pocos comprimidos (menos de un comprimido para la inducción el parto , por ejemplo), esto hace que sea un tratamiento asequible en zonas desfavorecidas (79).

Evidencia científica en el uso de misoprostol para el tratamiento del aborto espontáneo precoz

Como se ha expuesto, el misoprostol, posee numerosas ventajas frente a otras prostaglandinas: al ser un análogo E₁, no tiene efecto sobre los bronquios o los vasos sanguíneos; se puede almacenar a temperatura ambiente durante años; se administra por diferentes vías (oral, vaginal, sublingual o rectal); es barato; y los efectos secundarios más destacables son leves, autolimitados y dosis-dependientes.

Desde el primer estudio publicado en 1993 acerca del uso del misoprostol en el tratamiento del aborto incompleto (80), múltiples investigaciones se han llevado a cabo, para definir un protocolo uniforme como rutina a ser adoptada en los casos de aborto diferido.

El diagnóstico de aborto espontáneo no siempre es bien definido y no se aportan datos respecto al sangrado, la exploración del cérvix o la ecografía, por lo que es difícil comparar estudios. La eficacia del tratamiento varía entre el 13 y el 95% y esto se debe a múltiples factores como el tamaño de la vesícula, el seguimiento con ecografía, la vía de administración y el número de dosis. La efectividad del tratamiento también

depende del intervalo en el que se realiza el control (81). Para evitar intervenciones innecesarias se debe evaluar el éxito del tratamiento a los 7-10 días, como pronto.

En la Tabla 2 (3) se expone un resumen de alguno de los estudios sobre su uso en aborto espontáneo precoz.

Tabla 2: Resumen de estudios que evalúan regímenes terapéuticos y resultados en el tratamiento del aborto diferido (Modificada de RCOG Green-Top Guideline No.25).

Ref.	Año	n	Tratamiento	Éxito	Efectos adversos
Chung y col. (82)	1994	132	1 mg vaginal gemeprost cada 3 horas. Máximo 5 dosis	60/132 (45%)	Dolor abdominal(24.2%), náuseas (17.4%), diarrea (11.3%), hipotensión postural (1.4%), somnolencia (0.7%)
Chung y col. (83)	1995	141	400 mcg misoprostol oral cada 4 horas. 3 dosis	88/141 (62%)	
Chung y col. (84)	1997	225	1200 mcg misoprostol oral dividido en 3 dosis/día hasta 2 días	107/225 (48%) en 24 horas; 148/214 (69.6%) hasta 48 horas	De las 225, 2 requirieron legrado por hemorragia excesiva, 2 tuvieron fiebre. En el seguimiento se diagnosticó 1 ectópico, se realizaron 3 legrados por persistencia del sangrado, y 3 EIP. Tasa de complicaciones: 6/217 (3%)
Davis y col. (85)	2004	80	800 mcg misoprostol vaginal randomizando seco/húmedo (con 2 ml salino). Máximo 2 dosis	62/80 (85%) tuvieron aborto completo sin necesidad de legrado, sin diferencias entre los dos grupos	

De Jonge y col. (86)	1995	50	Randomizando 1 dosis de 400 mcg misoprostol oral o legrado	Grupo misoprostol 3/23 (13%)/grupo legrado 26/27 (97%)	Disminución significativa en la hemoglobina en el grupo de misoprostol
Demetroulis y col. (35)	2001	80	Randomizado 1 dosis 800 mcg misoprostol vaginal o legrado	Casos de aborto diferido 20/26 (77%). Casos de aborto incompleto 13/14 (93%). Legrados 40/40 (100%)	Nausea significativamente más frecuente legrado. El grupo de legrado tuvo menor duración de dolor pero requirió más analgesia. 2 en el grupo de legrado tuvieron leucorrea y se prescribió antibioterapia.
El-Refaey y col. (87)	1992	60	600 mg mifepristona oral y a las 48 horas 600 mcg misoprostol oral, seguido de otros 200 mcg de misoprostol oral a las 2 horas	56/59 (95%) – 8/59 (14%) tras mifepristona sola, 43/59 (73%) tras misoprostol 600 mcg 5/59 (8%) tras la segunda dosis de misoprostol, 3/59 (5%) fracasaron y requirieron legrado	5 pacientes requirieron antieméticos y 7 tuvieron diarrea
Hughes y col. (88)	1996	437	Tratamiento médico: Aborto diferido/huevo huero 200 mifepristona y a las 36–48 horas 3 dosis secuenciales de misoprostol oral; Aborto incompleto 2 dosis secuenciales de misoprostol oral Tratamiento quirúrgico	Tratamiento médico 171/186 (92.5%) frente a 98.4%. Aborto incompleto 100%	

Ngoc y col. (89)	2004	200	4 x 200 mcg misoprostol oral(101) o vaginal (99). A los 2 días si persisten restos en ecografía se da opción de esperar 5 días más o realizar tratamiento quirúrgico.	Grupo oral 89/100 (89%) Vaginal 91/98 (92.9%)	Dolor/calambres, hemorragia, diarrea, fiebre/escalofríos, vómitos
Nielsen y col. (90)	1997	31	400 mg oral mifepristona seguidos a las 36 horas de 400 mcg misoprostol oral	16/31 (52%)	4/31 (13%) legrados urgentes por dolor intenso o hemorragia.
Reynolds y col. (91)	2005	44	600 mcg vaginal cada 4 horas. Máximo 3 dosis	4/44 (9%) legrados el primer día por persistir vesícula gestacional. 38/44 (86%) a los 21 días.	2/44 (5%) legrados por síntomas antes del seguimiento
Tang y col. (92)	2003	80	Randomizado 600 mcg misoprostol sublingual o vaginal cada 3 horas, máximo 3 dosis	35/40 (87.5%) en ambos grupos.	Nauseas, vómitos, diarrea, mareo, fatiga, dolor hipogástrico, cefalea, escalofríos, fiebre (>38°C). Diarrea y fatiga significativamente más frecuente en el grupo sublingual.

Wood y col. (93)	2002	50	Randomizado 800 mcg misoprostol o placebo administrados vía vaginal. Repetir a las 24 horas si no respuesta satisfactoria	Misoprostol: 21/25 (84%) con 10/25 (40%) tras primera dosis. Placebo: tras una semana 4/25 (16%) tuvieron evacuación completa y 2/25 (8%) evacuación incompleta.	Misoprostol: 1 efectos secundarios gastrointestinales severo y 2 dolor intenso refractario a codeína. 4/25 (16%) requirieron más tarde tratamiento quirúrgico por sangrado prolongado o profuso o persistencia de test de gestación positivo
Zalanyi y col. (94)	1998	25	200 mcg misoprostol vaginal cada 4 horas hasta dosis total de 800 mcg o expulsión de vesícula	22/25 (88%): 5/25 (20%) tras 1 dosis; 13/25 (52%) tras 2 dosis; 4/25 (16%) tras 3 dosis; 0/25 tras 4 dosis. 3/25 (12%) precisaron tratamiento quirúrgico.	1 tratamiento quirúrgico tras expulsión de vesícula gestacional por sangrado metrorragia importante .
Zhang y col. (95)	2005	652	Randomizado 800 mcg misoprostol vaginal el primer día (que se repite en el día 3 si persiste vesícula gestacional) vs tratamiento quirúrgico (57% manual, 43% por aspiración) ratio 3:1	Misoprostol: 412/488 (84%); 346/488 (71%) Tratamiento quirúrgico: 143/148 (97%)	Caída significativa de hemoglobina >3 g/dl más frecuente en el grupo de misoprostol (5% vs. 1%). Grupo de misoprostol mayor frecuencia de náuseas, vómitos, dolor abdominal y mayor intensidad de dolor.

La eficacia del misoprostol frente al legrado se ha demostrado en múltiples estudios como en el ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo por Zhang y col., con 652 pacientes diagnosticadas de aborto diferido, incompleto o inevitable, que fueron asignadas de forma randomizada (3:1) a recibir 800 mcg de misoprostol vaginal o a someterse a legrado por aspiración (95). En las pacientes sometidas a tratamiento médico, la expulsión fue completa en el 71% de los casos en el día 3 y en el 84% en el octavo día. La tasa de éxito no dependía de la edad gestacional, pero fue menor en los casos de aborto diferido comparado con aborto incompleto o inevitable (81 vs 93 por ciento).

El tratamiento expectante o el tratamiento médico, no incrementan el riesgo de infección comparándolo con el tratamiento quirúrgico (34). En cuanto al sangrado, éste es de mayor cuantía y prolongado en el caso del tratamiento con misoprostol cuando se compara con el legrado (96). Sobre la fertilidad, no hay evidencia de que los tratamientos no quirúrgicos influyan negativamente en la fertilidad posterior (97) (98).

Una revisión Cochrane que incluye 19 ensayos randomizados con gestaciones menores de 14 semanas concluye que el misoprostol acorta el tiempo de expulsión en casos de aborto diferido si se compara con placebo (99).

En cuanto a la vía de administración, otro estudio comparó 800 mcg por vía oral y por vía vaginal, sin encontrar diferencias en la eficacia, pero con un intervalo de tiempo mayor hasta la expulsión en los casos en los que se administró por vía oral (89). La vía sublingual presenta una eficacia equivalente a la vaginal a la hora de inducir un aborto completo, pero produce mayor tasa de diarrea (92).

No parece haber ninguna ventaja en administrar los comprimidos vaginales “mojados”, añadir metotrexate o usar tallos de laminaria (97).

El grupo de Bellagio sugirió dosis de 800 mcg vía vaginal o 600 mcg sublingual, dosis que se repetiría 2 veces en intervalos de 3 horas en caso de precisarse (97). Se recomiendan dosis menores (dosis única oral de 600 mcg o sublingual de 400 mcg) en casos de aborto incompleto (100).

También se ha utilizado una combinación de mifepristona antagonista de la progesterona y misoprostol (400 mcg vía oral). Debido a la baja concentración de progesterona en las mujeres con gestaciones anormales (101), el valor de añadir un antagonista de la progesterona es cuestionable y encarece el tratamiento. Esta hipótesis se sustenta en estudios que demuestran que la tasa de éxitos en el tratamiento del aborto diferido precoz es similar tanto si se usa misoprostol sólo como en combinación con mifepristona (102).

Durante el tratamiento, se debe aconsejar la toma de analgésicos para controlar el dolor, lo ideal sería el uso de antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno u opioides (103).

Como se ha comentado, el uso de misoprostol en gestaciones avanzadas se asocia a riesgo de rotura uterina y por ello no se recomienda en casos de cesárea anterior como agente para inducir el parto (104). Un estudio multicéntrico comparó la eficacia, la aceptabilidad, y la seguridad de 800 mcg de misoprostol administrados por vía vaginal en pacientes con cicatrices uterinas previas (cesárea o miomectomía) (n=78) en comparación con la ausencia de las mismas (n=410) en caso de abortos del primer trimestre, no hallando diferencias significativas entre ambos grupos. No se dio ningún caso de rotura uterina (105).

Creinin y col (106) trataron de establecer factores predictivos del éxito del tratamiento médico del aborto. Realizaron un estudio multicéntrico con 485 pacientes diagnosticadas de aborto diferido. Los factores que se asociaron con el éxito en el tratamiento fueron: dolor abdominal en las 24 horas previas, grupo Rh negativo (OR= 5.64; 95% IC 1.30-24.6; p=0.021) y nuliparidad (OR=2.10; 95% IC 1.22-3.32; p=0.006). Los autores sugieren que la receptividad del útero al efecto del misoprostol cambia con el crecimiento y elongación del miometrio debido a gestaciones anteriores.

Otros usos del misoprostol en ginecología y obstetricia

El misoprostol en Ginecología y Obstetricia, se utiliza en una gran variedad de procedimientos, además de en el aborto espontáneo precoz, tales como: interrupción

de gestación en el primer y en el segundo trimestre, muerte fetal anteparto, inducción de parto con feto vivo, prevención de la hemorragia postparto, tratamiento de la hemorragia puerperal y la preparación cervical para procedimientos ginecológicos (74).

Tiene múltiples propiedades que lo hacen especialmente adecuado para disminuir la mortalidad materna en áreas de escasos recursos: además de ser barato, los comprimidos son estables a temperatura ambiente, lo que facilita que sean administrados con gran facilidad por personal no entrenado o por las propias pacientes. Esto contrasta con otros uterotónicos como la oxitocina y otras prostaglandinas que son inestables a temperatura ambiente y requieren administración parenteral.

Interrupción temprana del embarazo: Aborto terapéutico precoz

La OMS estima que en 2008, 47.000 mujeres murieron por complicaciones derivadas del aborto, la mayoría de ellas en países en vías de desarrollo (6). En los últimos 20 años, la interrupción de la gestación con tratamiento médico se ha convertido en una alternativa segura al legrado por aspiración y mecánico. Actualmente se considera como patrón oro el uso de mifepristona asociada a misoprostol.

Un estudio reciente ha comparado una dosis única de misoprostol de 800 mcg por vía vaginal con legrado por aspiración bajo anestesia local y encontró similares tasas de éxito (94% y 95% respectivamente), pero con menos efectos secundarios en el grupo de tratamiento con misoprostol (107).

La dosis recomendada es de 800 mcg de misoprostol por vía vaginal cada 12 horas hasta un máximo de 3 dosis (108).

Interrupción del embarazo en el segundo trimestre

Si se trata de una interrupción al comienzo del segundo trimestre, se puede realizar dilatación y legrado, pero en el caso de ser al final del mismo la dilatación cervical y extracción fetal pueden conllevar serias complicaciones como laceración cervical,

perforación uterina o lesiones a órganos internos. El tratamiento médico es una alternativa segura en estos casos y provee de un espécimen histológico susceptible de ser estudiado, lo que es importante en el caso de malformaciones fetales. Por ello la OMS y el Royal College Of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), recomiendan el uso de mifepristona seguido de un análogo de las prostaglandinas (37).

Múltiples estudios se han llevado a cabo con regímenes de misoprostol sólo, y teniendo en cuenta el balance riesgo-beneficio, la dosis recomendada es de 400 mcg por vía vaginal cada 3 horas con un máximo de 5 dosis (109).

La rotura uterina es infrecuente, pero se trata de una complicación grave, se da sobre todo en grandes multíparas y en pacientes con cesáreas anteriores, por lo que se recomienda precaución en estos casos.

Muerte fetal anteparto

Hay una gran variedad de regímenes de misoprostol para la inducción en casos de muerte fetal intrauterina en el segundo y tercer trimestre. La dosis necesaria no sólo disminuye a medida que aumenta la edad gestacional, sino que se ha encontrado que también es menor en los casos en los que el feto ha fallecido “in útero” (110).

Una dosis de 400 mcg de misoprostol por vía oral actúa más rápido que 200 mcg por vía vaginal, pero con más efectos secundarios (111). Por tanto, la vía vaginal sería la recomendada. En cuanto a las dosis, varían en función de la edad gestacional debido a la mayor sensibilidad uterina a medida que ésta aumenta.

Gestaciones de 13 a 17 semanas: 200 mcg cada 6 horas, máximo de 4 dosis.

Gestaciones de 18 a 27 semanas: 100 mcg cada 6 horas, máximo de 4 dosis.

Gestaciones de más de 27 semanas: 25-50 mcg cada 4 horas, máximo de 6 dosis.

Si con la primera dosis no se producen contracciones, la segunda dosis se puede doblar (112). En casos de pacientes con cicatrices uterinas previas, se deben utilizar dosis bajas y no doblar en caso de falta de respuesta inicial.

Inducción del parto con feto vivo

La inducción del parto se puede realizar por varios métodos tanto médicos como mecánicos. Actualmente se utiliza la dinoprostona vaginal, aunque el misoprostol se ha utilizado como tratamiento alternativo desde 1987. Una revisión Cochrane (70 ensayos con un total de 10.000 mujeres) (113) encontró que el misoprostol por vía vaginal es más efectivo que la dinoprostona asociada a oxitocina, o que la oxitocina sola para inducir el parto, pero aumentado la tasa de hiperestimulación uterina y el líquido meconial con dosis superiores a 25 mcg. Se desconoce si el meconio se debe a la hiperestimulación uterina o al efecto del misoprostol sobre el intestino fetal. Estudios recientes, patrocinados por la compañía farmacéutica, encuentran que tanto la administración vaginal de 25 mcg como el pesario de liberación mantenida, tienen una eficacia similar a la dinoprostona (114). Se recomiendan dosis de 25 mcg cada 6 horas.

El misoprostol por vía oral también tiene una alta eficacia y se trata de una ruta de administración más cómoda. Un meta-análisis de los estudios de misoprostol por vía oral (56 estudios con 11.000 pacientes) indica que es más efectivo que la dinoprostona, pero con una alta tasa de hiperestimulación uterina (115). Podría ser porque en alguno de los estudios se utilizan dosis altas. Dosis de 50 mcg o menos por vía oral son eficaces, con tasas de hiperestimulación similares a la dinoprostona (116).

Hay pocos estudios que comparen la vía vaginal con dosis bajas por vía oral, pero uno de ellos encuentra que la administración de 20 mcg por vía oral de una disolución de misoprostol cada 2 horas (mejora la precisión en el cálculo de la dosis) es tan efectiva como el misoprostol por vía vaginal para conseguir un parto vaginal pero con menor tasa de hiperestimulación uterina (116).

Por tanto las dosis recomendadas para la inducción del parto serían: 25 mcg por vía vaginal o 50 mcg por vía oral cada 4 horas hasta un máximo de 6 dosis. Otra opción sería 20 ml de solución oral de misoprostol (200 mcg en 200 ml), cada 2 horas con un máximo de 12 dosis (117).

En cuanto a la tasa de cesáreas, del análisis de la literatura disponible se desprende que en un 60% de los trabajos ésta disminuyó en el grupo tratado con misoprostol. Al analizar conjuntamente los datos, se observa que las pacientes que recibieron misoprostol presentaron un índice de cesáreas del 17%, mucho menor que el 22,9% de aquellas del grupo de comparación (OR:0.88 IC de 95% 0.77-0.99) (118).

Las indicaciones más comunes de cesárea fueron: no progresión de parto, desproporción pélvico-cefálica, fracaso de inducción y trazados anormales de la frecuencia cardíaca fetal.

La tasa de cesáreas por anomalías del trazado de la frecuencia cardíaca fetal fue similar en los grupos tratados con misoprostol y en los controles (6.7 y 5.3% respectivamente OR: 1.31 IC 95% 0.94-1.74) así como por distocia (9,2 frente a 10,2% OR:0.90 IC 95% 0.69-1.12), pero sí se encontró un menor índice de cesáreas por fracaso de inducción en el grupo de misoprostol (2,1 frente a 9,0% OR: 0.22 IC 95% 0.13-0.38) (118).

Respecto a la inducción en pacientes con cicatrices uterinas previas, está contraindicado el uso de misoprostol, ya que se han publicado casos de rotura uterina entre el 6% y el 12% en pacientes con cesárea anterior (119).

Prevención de la hemorragia postparto

La hemorragia postparto es la mayor causa de muerte materna en los países en desarrollo (120) y supone el 25% de todas las muertes maternas en el mundo.

Un amplio estudio multicéntrico, con 20.000 pacientes, comparó 600 mcg de misoprostol por vía oral con 10 UI de oxitocina y demostró que la tasa de hemorragia postparto grave (>1000 ml) era mayor en el grupo de misoprostol (4 vs 3%). Por tanto la oxitocina es el fármaco de primera línea para la profilaxis de la hemorragia postparto en el manejo activo del mismo (121,77).

En áreas de escasos recursos, dónde no existen alternativas de profilaxis o tratamiento, el misoprostol ha demostrado ser más efectivo que el placebo (74). El

efecto del misoprostol puede estar afectado por el tipo de manejo que se hace de la tercera fase del parto. En los hospitales, se tiende a ser activo y realizar tracción controlada del cordón coincidiendo con el pico de oxitocina. Si esta tracción se realiza con misoprostol, la placenta se desprende antes de que el misoprostol tenga niveles plasmáticos efectivos. Extrahospitalariamente, esta tracción se realiza más tarde, unos 20 minutos, lo que permite que el misoprostol haga su efecto. Esto explicaría que resulte más efectivo en su uso.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de oxitocina como prevención de la hemorragia postparto en el manejo activo de la tercera fase del parto (77). Pero recomienda el uso de oxitocina o misoprostol en zonas dónde no se realiza un manejo activo o donde no haya personal especializado. El grupo de Bellagio recomienda una dosis única de 600 mcg de misoprostol oral o sublingual (122). No se debe repetir la dosis hasta pasadas 2 horas.

Tratamiento de la hemorragia postparto

Múltiples estudios se han llevado a cabo, pero hasta el día de hoy no se ha obtenido suficiente evidencia que recomiende la sustitución de los oxitócicos parenterales por el misoprostol, como tratamiento de primera línea de la hemorragia postparto.

Debido a la gran variedad de dosificaciones utilizadas y a la seguridad demostrada de 600 mcg de misoprostol, el grupo de Bellagio recomienda esta dosis de misoprostol oral o sublingual para el tratamiento de la hemorragia postparto, pero no como tratamiento de primera elección (123). De nuevo, se recomienda no repetir la dosis hasta pasadas 2 horas.

Maduración cervical previa a procedimientos transcervicales

Consiste en el ablandamiento y la dilatación cervical previa a procedimientos como la interrupción del embarazo (IVE), la histeroscopia, el legrado obstétrico, la inserción de dispositivos intrauterinos (DIU) y las biopsia endometriales.

Un cérvix rígido y cerrado es la principal causa de complicaciones durante el legrado, y por ello se han utilizado gemeprost, tallos de laminaria o mifepristona para facilitar la dilatación mecánica y reducir el tiempo quirúrgico, la pérdida hemática, y las complicaciones (124).

El misoprostol también se ha demostrado de utilidad en pacientes embarazadas, tanto por vía oral como vaginal, para la maduración cervical previa al legrado por aspiración. Con su uso se logra la maduración y dilatación del cuello, lo cual facilita la maniobra quirúrgica, disminuyendo el riesgo de laceración y de perforación uterina. El primer informe fue reportado por Edwards en un estudio sobre 595 mujeres (125) y desde entonces se han llevado a cabo numerosos trabajos para valorar su utilidad con éste fin.

En general todos los estudio concluyen que el misoprostol es más eficaz que el placebo, y al menos tan eficaz como el gemeprost, en lo concerniente a la dilatación basal, duración de la cirugía, pérdida hemática o fuerza requerida para la dilatación.

En un estudio doble ciego sobre 100 mujeres que optaron por una interrupción de embarazo, estas fueron aleatorizadas para recibir 20 mcg de misoprostol o placebo, seis horas antes del legrado. Se consiguió dilatación cervical sin resistencia al tallo dilatador número 8 de Hegar en un 74% de las pacientes frente al 10% en las pacientes que recibieron placebo (126).

Para determinar la dosis e intervalo óptimo de misoprostol por vía vaginal para la preparación cervical previa al legrado, Singh (127) estudió la administración de 200, 400, 600 y 800 mcg de misoprostol vagina 3, 4 y 6 horas antes del legrado. Concluyeron que el régimen óptimo para nulíparas era la aplicación vaginal de 400 mcg de misoprostol 3 horas antes del legrado, dado que se correlaciona con el mismo grado de dilatación cervical, pero con menores efectos secundarios.

El grupo de expertos de Bellagio y la OMS recomiendan 400 mcg de misoprostol vía vaginal o sublingual 3 horas previo al procedimiento transcervical (124).

Evaluación de tecnologías médicas basada en la evidencia

La evaluación económica de medicamentos y otras tecnologías, es una herramienta cada vez más empleada en la identificación de prioridades relacionadas con la financiación pública. Por tanto a los nuevos medicamentos y a las tecnologías médicas, hay que pedirles no sólo eficacia respecto a placebo, sino eficacia relativa a los medicamentos/procedimientos con los que van a competir o que van a sustituir.

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE), se define como el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia existente en la toma de decisiones en la atención a los pacientes individuales. Antes de la irrupción de éste concepto, existía acuñado el de Evaluación de Tecnologías Sanitarias o Evaluación de Tecnologías en Salud (ETES). La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Instituto Carlos III ha definido ETES como aquel *proceso de análisis e investigación, dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria a la mejora de la salud individual y colectiva, teniendo además en cuenta su impacto económico y social* (128).

La Tecnología Sanitaria se define como el conjunto de medicamentos, aparatos, procedimientos médicos y quirúrgicos usados en la atención médica y los sistemas organizativos con los que se presta asistencia sanitaria.

Así, la MBE tiene un enfoque muy dirigido al médico individual y se orienta a la utilización en la práctica clínica de la mejor evidencia disponible, mediante la lectura crítica y selectiva de la literatura científica. En paralelo la ETES es un proceso más amplio que añade a la recuperación de la información disponible en la literatura científica, el análisis de otros elementos del contexto donde la evaluación se realiza, tales como datos epidemiológicos, demográficos, económicos o de utilización de servicios y tecnologías de salud. Todo ello con el fin de proporcionar respuesta a preguntas que se plantean los diferentes actores que operan en el escenario sanitario a nivel *macro* (autoridades sanitarias), *meso* (responsables institucionales) y *micro* (profesionales). Sirve, por tanto, no solo a los clínicos, sino también a los poderes públicos, aseguradoras y administradores (públicos y privados) y ciudadanos.

La evaluación de Tecnologías Sanitarias, aparece como respuesta a un triple problema

que se presenta en la mayor parte de los países desarrollados:

- En primer lugar, la preocupación por el gasto sanitario
- El segundo fenómeno-problema, es la constatación de la variabilidad inexplicada de la práctica clínica.
- La tercera cuestión, es que se sabe poco sobre los resultados finales y globales de la utilización de muchas tecnologías médicas, o lo que es lo mismo, desconocemos en gran medida cual es la contribución relativa de las mismas a la mejora de la salud de la población, expresada esta en términos realmente pertinentes: supervivencia o mejoría en la mortalidad, aumento de la calidad de vida y/o de la capacidad funcional

Puede ser objeto de evaluación cualquier medicamento, procedimiento diagnóstico o terapéutico, o sistema u organización a través de los que se pretende proporcionar atención sanitaria a los pacientes reales o potenciales.

En cada uno de ellos pueden considerarse uno o varios aspectos que a continuación se exponen:

- **Seguridad:** medida o evaluación del nivel de daño inducido por la aplicación de la tecnología en cuestión. Para que el balance riesgo/beneficio sea positivo para el paciente, el nivel de riesgo debe ser, primero, evaluado y conocido y, después, aceptable.
- **Eficacia:** Medida o evaluación del nivel del logro alcanzado respecto del objetivo pretendido, en condiciones ideales o de laboratorio.
- **Efectividad:** Medida o evaluación del nivel de logro alcanzado en relación con el objetivo pretendido en condiciones habituales de uso de la tecnología en cuestión. Puede ocurrir, y de hecho ocurre, que tecnologías que se han mostrado eficaces, han resultado poco efectivas cuando se han generalizado.
- **Utilidad:** Medida o evaluación del grado en que una tecnología contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes a efectos de la condición clínica a la que la tecnología en cuestión se dirige.
- **Eficiencia** o evaluación económica de las tecnologías médicas. Se ha convertido en un imperativo ético y práctico para los sistemas de salud y los profesionales que en ellos trabajan.

Análisis de coste efectividad (129)

Se trata de identificar, cuantificar y valorar los costes por unidad de efecto de dos o mas alternativas de intervención sanitaria disponibles, para alcanzar determinado objetivo. Con la información de que disponemos, los costes y los efectos de la acción, puede aplicarse un sencillo procedimiento aritmético, a través de la siguiente expresión general, que relaciona costes y resultados (del tipo efectos):

$$\frac{\text{Costes (i)}}{\text{Efectos (i)}}$$

Lo que significa reducir los costes a un común denominador (mismos efectos), que facilita información acerca de los costes generados por cada unidad de efecto alcanzado.

En caso de que los efectos hayan sido alcanzados en condiciones ideales, controladas o experimentales, el estudio recibirá la denominación “análisis coste eficacia”.

La medida resumen del ACE (Análisis coste efectividad) es el ratio coste-efectividad (o ratio coste-eficacia) que permite la comparación entre las diferentes alternativas de acción. A este respecto, es posible diferenciar tres tipos de indicadores o estimadores:

1) Los ratios medios: expresivos del coste por unidad de resultados (efectos) que se registran por el empleo de la tecnología evaluada, con independencia de los datos de las demás opciones. Informa acerca de cual es el coste de conseguir una unidad del mismo efecto con cada una de la alternativas comparadas. De la comparación entre los diferentes ratios medios obtenidos, para cada alternativa, el decisor debe seleccionar o priorizar aquella opción que ofrezca una relación mas coste-efectiva (o más coste-eficaz), lo que se correspondería con el ratio medio más bajo de entre las alternativas examinadas; lo que significa que con ella se necesita menor volumen de recursos, para obtener una misma unidad de efecto, optimizándose así la asignación y la gestión de los escasos recursos.

La representación vectorial del ratio medio sería la siguiente (Figura 5) dónde la línea tangente del ángulo α representa los costes incurridos por cada unidad de efecto alcanzado. Así, una alternativa es más coste eficaz cuanto menor sea el ángulo del vector que gráficamente la representa.

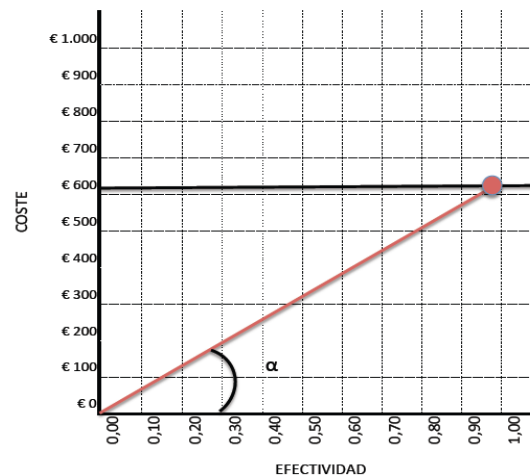


Figura 5: Representación vectorial del ratio medio.

2) Los ratios incrementales: Se trata de conocer el coste por unidad de resultado adicional logrado, gracias a la sustitución de un procedimiento tradicional por otro alternativo.

$$\text{Ratio incremental}(i/j) = \frac{\text{Coste } (i) - \text{Coste } (j)}{\text{Efecto } (i) - \text{Efecto } (j)}$$

Con este cociente se pretende determinar cuál es el coste adicional a que asciende la consecución de una unidad más (adicional) del efecto considerado, si se utiliza una alternativa (i) más efectiva (o más eficaz) que la opción (j) empleada como referente comparativo. Permite aproximar criterios sobre si el uso de una tecnología resulta “razonable” o no en términos de costes.

El orden de la relación es de suma importancia, ya que debe tomarse como opción (i) aquella, de entre las dos que se comparan, que se manifieste o haya resultado más efectiva, y que normalmente será más costosa.

En caso de resultar “positivo”, el ratio incremental es expresivo de los costes añadidos por al opción (i) respecto de la opción (j), a cambio de lograr una unidad de efecto añadido. Pero si este ratio incremental resultara “negativo”, significaría que el empleo de la opción (i) no solo permitirá alcanzar mayores efectos que la opción (j), sino que además se lograría con menores costes. Reflejaría exactamente el coste que ha sido ahorrado por cada unidad de efecto ganado.

La utilización de los ratios incrementales tiene al menos tres ventajas sobre los ratios medios:

- Suministran información más valiosa sobre los costes ante las modificaciones de programas y tecnologías.
- Tienen mayor sensibilidad para valorar costes respecto al nivel de utilización
- No existe la posibilidad de que se encubra la información (como sucede cuando se trabaja con valores promedios).

La representación vectorial del ratio incremental (Figura 6) se realiza a partir de los ratios medios de las alternativas que se comparan. Una vez conocidos los puntos extremos se los dos vectores, se pueden unir mediante un segmento y comprobar que la tangente de ángulo que se forma (β) coincide con el ratio incremental.

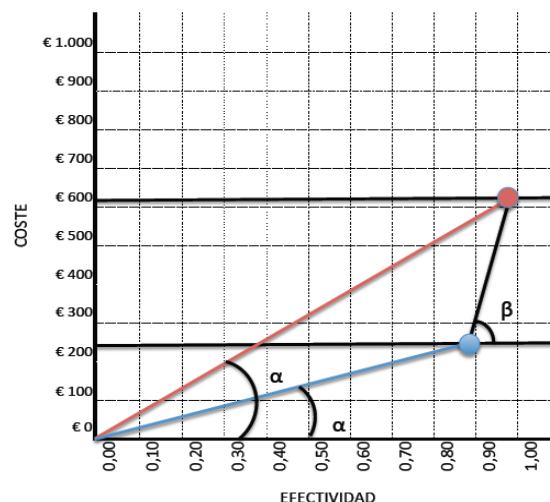


Figura 6: Representación vectorial del ratio incremental.

Con esta representación vectorial y se puede llegar a las siguientes conclusiones:

- Cuanto mayor sea el ángulo β , mayor será el esfuerzo financiero que se necesita para pasar de una opción de menos efectos a otra de mayores efectos. Cuanto menor sea, menor sería dicho esfuerzo financiero
- Si el ángulo fuera cero, costaría unitariamente (por unidad de resultado) lo mismo alcanzar mayores efectos. Si fuera negativo, se pondría de manifiesto que empleando la opción de menor coste se obtendrían mayores efectos.

3) Los ratios marginales: El análisis marginal trata de determinar cuales son los costes y los resultados (efectos) que pueden derivarse a partir de la aplicación, la producción o la prestación de una unidad más de actividad dentro de una misma estrategia. Se utiliza la siguiente expresión:

$$\text{Ratio marginal (n-n-1)} = \frac{C_n - C_{n-1}}{E_n - E_{n-1}}$$

El numerador expresa la diferencia de costes entre un número determinado de servicios o actividades y una unidad menos de los mismos; mientras que en el denominador figura la diferencia entre los resultados (efectos) alcanzados en uno y otro casos.

HIPÓTESIS

El aborto diferido es una de las patologías obstétricas a las que nos enfrentamos con mayor frecuencia, ya que alrededor del 25% de las mujeres experimentarán un aborto precoz a lo largo de su vida (1), y su diagnóstico supone un revés emocional para la pareja. El poder ofrecer alternativas de tratamiento seguras y eficaces y, que además supongan un ahorro en los costes resulta de gran utilidad. Por ello es necesario realizar estudios que ayuden a establecer las dosis adecuadas, la seguridad en el uso del medicamento, los costes reales cuando se tienen en cuenta los efectos secundarios y la satisfacción de las pacientes con respecto al tratamiento.

Por ello partimos de la hipótesis de que el misoprostol es un fármaco que puede ser útil como primera línea de tratamiento para el aborto del primer trimestre, ahorrando costes y evitando procedimientos quirúrgicos, con un alto grado de aceptabilidad por parte de las paciente

OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Objetivo primario

Establecer la efectividad, seguridad, eficiencia y utilidad del misoprostol como tratamiento de primera línea en los casos de aborto diferido precoz.

Objetivos secundarios

Otros objetivos serían;

- 1.- Comparar la percepción del dolor en ambos grupos de tratamiento: médico y quirúrgico, y la necesidad de analgesia.
- 2.- Estudiar la satisfacción de las pacientes sometidas a tratamiento médico del aborto diferido precoz, comparándolas con las que se sometieron a legrado evacuador.

3.- Analizar los costes en función del resultado de cada tipo de tratamiento, para determinar lo que supondría el utilizar el tratamiento médico con misoprostol como primera línea en los casos de aborto diferido precoz.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un estudio de cohortes prospectivo observacional comparativo naturalístico de dos brazos, que incluye 274 pacientes diagnosticadas de aborto precoz en el Hospital La Zarzuela de Madrid, desde Diciembre de 2009 a Agosto de 2011.

Justificación del tamaño de la muestra

Para conseguir una precisión del 5,00% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico Normal al 95,00% bilateral, asumiendo que la proporción esperada de las características principales es del orden de 20%, era necesario incluir 246 sujetos en el estudio. Asumiendo un porcentaje de pérdidas de información del 10%, se estimó que la muestra adecuada debería ser al menos 270 mujeres.

Criterios de inclusión, exclusión y selección de pacientes

A las pacientes diagnosticadas de aborto (diferido e incompleto), bien en el Servicio de urgencias o bien en la consulta prenatal, y que cumplieran los criterios de inclusión (Tabla 3) y no tenían criterios de exclusión (Tabla 4), se les ofertó tratamiento quirúrgico convencional o tratamiento médico con misoprostol, facilitando los correspondientes consentimientos informados (Anexo 1), y previa extracción de analítica de sangre (hemograma, coagulación y grupo sanguíneo).

Tabla 3: Criterios de inclusión.

Vesícula gestacional intrauterina menor de 30 mm. (CRL < 20 mm)
Gestación interrumpida confirmada por ecografía.
Paciente autónoma, acompañada preferiblemente.
Aceptación procedimiento y firma consentimiento informado
Ausencia de criterios de exclusión

Tabla 4: Criterios de exclusión.

Contraindicación para el uso de misoprostol
Anemia con hemoglobina < 10 g/dl,
Alergia a misoprostol
Gestaciones con dispositivos intrauterinos u obstrucción del canal cervical
Gestaciones ectópicas
Insuficiencia suprarrenal
Asma severa
Glaucoma
Estenosis mitral
Porfirias congénitas
Corticoterapia de larga duración
Alteraciones hemorrágicas o uso de anticoagulantes
Inhabilitación por ausencia de plenas facultades mentales
Dificultad a la hora de acceder a un centro médico de emergencia
Estado clínico de la paciente (metrorragia abundante o hemodinámicamente inestable, analítica alterada)

Se reclutaron un total de 247 mujeres de las que 194 eligieron la opción de tratamiento médico, y 80 el tratamiento quirúrgico.

Seguimiento de las pacientes y recogida de datos

Pacientes con tratamiento médico

En caso de elección de tratamiento médico (n=194), se les facilitó hoja de instrucciones (Anexo 2) con la pauta de tratamiento: 600 mcg de misoprostol en dosis única, a las 7 horas (a.m.) en su domicilio, por vía vaginal, asociando analgesia desde el primer momento. La dosis se podía repetir a las 24 horas en caso de no haber presentado sangrado.

En los casos en los que las pacientes desearan realizar estudio anatomopatológico de los restos abortivos, se les facilitó un envase para la recogida de la muestra, con el fin de excluir gestaciones ectópicas y enfermedad trofoblástica.

El primer control se realizó a las 48 horas (y a partir de enero de 2011 se cambio el protocolo, y se llevo a cabo a los 7 días), en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital, con valoración de la cuantía del sangrado y realización de ecografía transvaginal. Se administró gamma-globulina anti-D, en caso de pacientes Rh negativo. Y se procedió a la recogida de material para anatomía patológica, en el caso de que la paciente así o hubiera solicitado.

Como dato a tener en cuenta, para catalogar el tratamiento médico como exitoso, se tuvo en cuenta la expulsión completa de la vesícula gestacional.

En función de la clínica y la persistencia de vesícula gestacional en la ecografía, se valoró y consensuó con la paciente la administración de una nueva dosis frente a la realización de un legrado o bien el alta, en el caso de haber expulsado la vesícula gestacional.

Pacientes con tratamiento quirúrgico

Las pacientes que se decantaron por la realización de legrado (n=80), como primera opción, fueron programadas para la cirugía al día siguiente del diagnóstico, con

tratamiento de 400 mcg de misoprostol para preparación cervical 3-4 horas previo a la realización del mismo.

A los 15 días se llevó a cabo un control en consulta, tanto de las pacientes tratadas quirúrgicamente, como de las tratadas con misoprostol, con ecografía transvaginal para valoración endometrial. Se completó un formulario diseñado para el estudio (Anexo 3), y en caso de persistencia de sangrado e imagen intrauterina compatible con restos, se realizó test de gestación. También se solicitó hemograma de control a todas las pacientes.

A los 2 meses, se procedió al control telefónico para valorar el grado de satisfacción de la paciente, mediante la aplicación de una encuesta de satisfacción. Se diseñó un cuestionario, por parte del Departamento de Calidad de la compañía de seguros de salud a la que pertenece el hospital (**Anexo 4**), y tras varias preguntas que versaban sobre aspectos como el trato recibido por parte del personal del hospital y del médico que diagnosticó a la paciente, la información recibida sobre las alternativas de tratamiento, las explicaciones del médico, la claridad del consentimiento informado y la utilidad de teléfono de apoyo que se le facilitó, se pasaba a hablar sobre el proceso de dolor. Seguidamente, se le pedía a la paciente una calificación global de la satisfacción con el procedimiento en una escala del 1 al 10, para a continuación recabar su opinión sobre la nueva utilización del mismo tratamiento en caso de precisarlo, y sobre su recomendación a familiar o amiga en similares circunstancias.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

Los datos se recogieron en una base de datos Access Office 2007[®] Microsoft[®].

Se han utilizado descriptivos estándar para las variables cualitativas: frecuencias absolutas y relativas por factores de estratificación y tablas de frecuencias. Para variables cuantitativas se han empleado medias, medianas, percentiles, y desviaciones típicas. Se han empleado las pruebas de χ^2 , Exacta de Fisher (en caso de un valor esperado <5), y la prueba de asociación lineal de tendencia para la comparación de dos variables discretas. No se ha utilizado la corrección de continuidad.

Se ha utilizado la prueba de Análisis de la Varianza (ANOVA) para la comparación de medias de k grupos $K=2$ ó >2 .

Para la comparación de dos variables cuantitativas u ordinales de 5 ó más categorías se ha utilizado la r de Pearson y alternativamente la correlación de Tau para datos no normales.

Todas las pruebas se han considerado a un nivel de significación del 0,05.

Descripción de las variables

Complicaciones: En caso de haber complicaciones éstas se dividen en perforación, infección y otras, pasando a describirlas posteriormente, dada su escasa frecuencia.

IMC: Índice de masa corporal calculado según la siguiente fórmula: $\text{peso(kg)}/\text{talla(m)}^2$.

Gestaciones: Número de embarazos previos incluyendo abortos, partos, cesáreas y embarazo extrauterinos.

Abortos: Número de gestaciones interrumpidas previas.

Tratamiento en abortos previos: Procedimiento utilizado en el tratamiento de la resolución de casos de gestaciones interrumpidas con anterioridad a la actual: tratamiento quirúrgico, médico o evolución espontánea.

Partos: Número de alumbramientos de fetos a término anteriores a la actual gestación.

Cesáreas: Número de partos mediante realización de operación de cesárea en gestaciones previas a la actual.

Embarazos Ectópicos: Número de gestaciones diagnosticadas de embarazo extrauterino con anterioridad a la actual.

Edad gestacional: Estimación de la duración de la gestación tomada desde la fecha de última menstruación, calculada en semanas+días.

Tipo de aborto: Clasificación del fracaso de la gestación actual en: aborto diferido, completo o incompleto.

Tipo de tratamiento: Se refiere a la técnica utilizada para resolver la patología gestacional actual: administración de tratamiento médico con misoprostol o realización de legrado quirúrgico.

CRL: Medición de la longitud cráneo-caudal del embrión, en milímetros, en el momento del diagnóstico de la interrupción de la gestación.

Tamaño de vesícula: Medición del saco gestacional, en milímetros, en el momento del diagnóstico de la interrupción de la gestación.

Huevo huero: Gestación diagnosticada de interrumpida anembrionada.

Sangrado: Cuantificación de la metrorragia en relación a lo que la paciente considera como un sangrado menstrual normal, este sería mayor, igual o menor.

Dolor: Estimación que se realizó mediante una escala numérica ordinal, discreta, unidimensional, introducida por Downie y col en 1978. Esta escala es una de las más comúnmente empleadas; en ella la paciente debe asignar al dolor un valor numérico entre dos puntos extremos (0 a 10) (130).

Parámetros hematológicos: Se estudian las siguientes características en el momento del diagnóstico y al los 15 días del tratamiento: Hemoglobina (gr/dl), hematocrito (%), leucocitos (/μl), neutrófilos (%), linfocitos (%) y plaquetas (/μl). También se codifican el grupo sanguíneo y el factor Rh.

Estado general: Valoración clínica de la situación de la paciente en: bueno, regular o malo.

Tiempo hasta el primer control: Intervalo, en días, desde el momento de la administración del tratamiento médico hasta la primera visita de control. En un principio este se estableció en 2 días, por ofrecer a las pacientes una atención mas temprana, pero a lo largo del estudio, y viendo la evolución del mismo y la publicación de los nuevos protocolos, se valoró en algunos casos, el retraso de este primer control hasta hacerlo a los 7 días.

Expulsión de vesícula: Constatación, por ecografía, de la ausencia de vesícula gestacional previamente visualizada en el momento del diagnóstico de gestación interrumpida. Se considera esta expulsión como éxito de tratamiento.

Endometrio: Medición por ecografía del espesor antero-posterior endometrial (en milímetros).

Aportación de material para anatomía patológica: Recogida por parte de la paciente de muestra para realizar estudio anatomopatológico.

Tratamiento tras primera o segunda dosis: Pauta de tratamiento tras el primer o segundo control, pudiendo ser: repetición de tratamiento o legrado en caso de persistencia de vesícula, siendo a elección de la paciente o alta en el caso de haberse conseguido el éxito del tratamiento.

Oferta de tratamiento médico: Variable que considera si a la paciente se le ofertó tratamiento médico, o no se le dio opción en cuanto al manejo terapéutico.

Motivo de elección del tratamiento: Razón por la que la paciente se inclinó por uno u otro tratamiento ofertado (legrado vs misoprostol).

Resultado de anatomía patológica: Resultado del informe por parte del servicio de anatomía patológica tras el estudio del material aportado. Resultados posibles: 0-no aporta material; 1-restos abortivos; 2-mola; 3-no vellosidades.

Infección relacionada con el tratamiento: Aparición de leucorrea purulenta 2 ó más veces, fiebre $> 38^{\circ}$, dolor uterino y leucocitos $> 15.000/\mu\text{l}$.

Antibioterapia: Valora si la paciente precisó tratamiento con antibiótico de forma preventiva o terapéutica. 0-no; 1-si profiláctico; 2-sospecha infección (ginecológica o urinaria) en primeros 15 días.

Tipo de analgesia: Valoración de la analgesia utilizada por la paciente según los siguientes términos: No utiliza; baja potencia (paracetamol y AINES); alta potencia (codeína o morfínicos).

Analgésico: Nombre del analgésico/s utilizado por la paciente.

Cantidad de analgesia: Pauta de administración de la medicación para el tratamiento del dolor: Ocasional; pautada; mayor de la pautada.

Días de dolor: Número de días en los que la paciente presenta dolor como sintomatología tras recibir el tratamiento, ya sea quirúrgico o médico.

Días de sangrado: Número de días en los que la paciente presenta sangrado como sintomatología tras recibir el tratamiento, ya sea quirúrgico o médico.

Días de baja: Número de días en los que la paciente deja de ir a trabajar a causa del tratamiento recibido.

Trabaja la paciente: Recoge el que la paciente trabaje o no.

Días de dejar de realizar actividades habituales: Número de días que las pacientes dejan de realizar sus quehaceres cotidianos en relación con el proceso actual.

Efectos secundarios: Los asociados al tratamiento realizado: médico o quirúrgico.

Segundo legrado: Pacientes a las que tras haber tenido que realizar un legrado precisan de nueva cirugía para completar el tratamiento.

Segunda dosis de misoprostol: Pacientes que requieren una segunda dosis de misoprostol, ya sea a las 24 horas, sin visita médica, a las 48 horas o a los 7 días.

Misoprostol-legrado: Pacientes que a pesar de haber recibido tratamiento médico con misoprostol precisan de la realización de un legrado.

Número de dosis: Dosis de misoprostol que la paciente recibe durante el proceso del tratamiento.

Otra medicación uterotónica: Pacientes que recibieron como tratamiento complementario tratamiento con oxitócicos como el Methergyn[®].

Transfusión: Variable que recoge los casos que precisaron de transfusión sanguínea en el transcurso del proceso de tratamiento del aborto de primer trimestre.

Asistencia telefónica: Recoge los casos que acudieron al teléfono de apoyo, para consulta de dudas relacionadas con el tratamiento.

Motivo de la llamada: Constata los motivos por los que las paciente utilizaron el teléfono de apoyo.

Satisfacción: Satisfacción global con el tratamiento recibido teniendo en cuenta: el trato recibido por parte del personal del hospital y del médico que trata a la paciente,

la información recibida sobre las alternativas de tratamiento, las explicaciones del médico y la claridad del consentimiento informado, y también sobre la utilidad de teléfono de apoyo que se le facilita. Se valora del 0 al 10 (de Insatisfecho a Satisfecho).

Repetición de tratamiento: Valoración por parte de las pacientes, al realizar la encuesta telefónica, de si repetirían el tratamiento en caso de verse en la misma situación.

Recomendación del tratamiento: Valoración por parte de las pacientes, al realizar la encuesta telefónica, de si recomendarían el tratamiento a familiares o amigas que pudieran ser susceptibles del mismo.

Variables a tener en cuenta para el análisis de costes:

Número de visitas a urgencias: Las veces que la paciente ha acudido al servicio de urgencias del hospital en relación con el proceso del tratamiento del aborto precoz. En esta visita se realiza exploración y ecografía.

Número de visitas a la consulta: Las veces que la paciente acude a la consulta de ginecología/obstetricia en relación con el proceso del tratamiento del aborto precoz.

Realización de analítica previa a tratamiento: Extracción de hemograma y grupo sanguíneo, en los casos de no disponer de resultados recientes, por no haberse realizado la paciente la analítica del primer trimestre.

Gastos de hospital: incluye el uso del quirófano, la medicación, el material quirúrgico necesario y los honorarios médicos, tanto del anestesista como del ginecólogo.

Ingreso: Variable que recoge los casos que requirieron ingreso como complicación en el tratamiento.

Gasto de anatomía patológica: Coste del estudio anatomopatológico de los restos abortivos

Coste de los procedimientos: Según los baremos vigentes facilitados por el Departamento de Facturación, los costes son los siguientes (Tabla 5):

Tabla 5: Costes por procedimiento.

	PRECIO (euros)	LEGRADO	TRATAMIENTO MÉDICO	RELEGRADO	REPETICIÓN DOSIS MISOPROSTOL
VISITA URGENCIAS	54,94	SI	SI	NO	SI
ANALÍTICA	5,22	SI	SI	NO	NO
CYTOTEC	0,26/comp	SI (2 comp)	SI (3 comp)	SI (2 comp)	SI (3 comp)
GASTOS HOSPITAL	530,88	SI	NO	SI	NO
ANATOMÍA PATOLOGICA	23,78	SI	OCASIONAL	SI	NO
VISITA CONTROL URGENCIAS	54,94	NO	SI	NO	SI
CONSULTA POST- TRATAMIENTO	26,96	SI	SI	SI	SI
TOTAL		642,30 €	166,62 €	582,14 €	137,62 €

Por tanto, en nuestro centro, los costes de cada proceso serían:

Legrado:	642,30 euros
Tratamiento misoprostol:	166,62 euros
Relegrado:	582,14 euros
Repetir dosis de misoprostol	137,62 euros

Según las posibilidades de éxito, y de las complicaciones recogidas en la literatura (Ensayos clínicos), así como los costes de cada procedimiento en nuestro centro, se realizó el cuadro de análisis de decisiones siguiendo el modelo de Markov.

En los modelos de Markov, se recogen todas las opciones clínicas posibles para poder analizar comparativamente las alternativas terapéuticas. Así, por ejemplo, en el caso del tratamiento mediante legrado, se espera una tasa de éxito del 99%, con lo cual, de 100 procedimientos realizados, 99 costarían 642,30 €. El 1% presenta complicaciones y de ellos el 3% precisa nuevo legrado, por tanto el coste sería en estos casos de 642,30 € del primer procedimiento más el coste de realizar un segundo legrado (582,14 €) multiplicado por 0,01 y a su vez por 0,03.

En nuestra comparativa, el resultado del análisis de Markov de las dos opciones ofrecidas, sería (Figura 7):

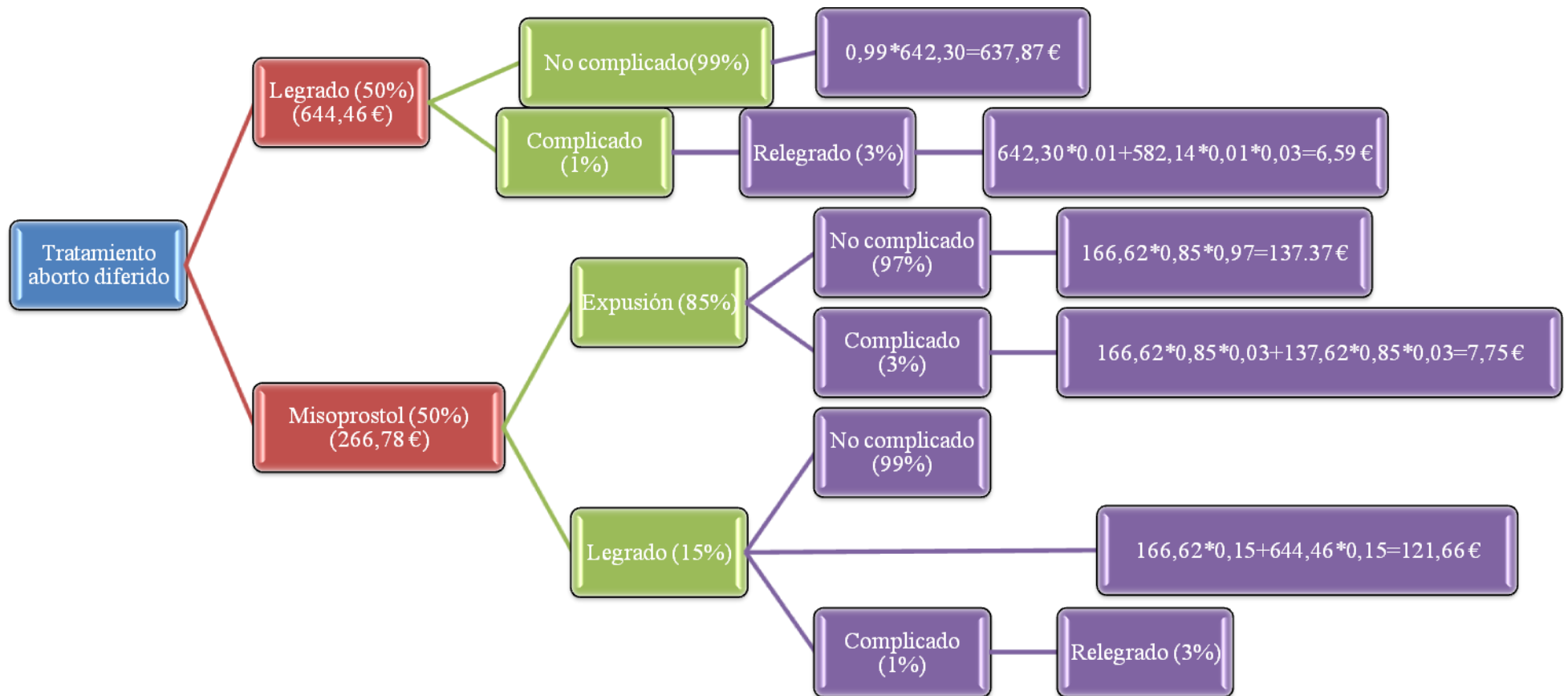


Figura 7: Cuadro de análisis de decisiones siguiendo el modelo de Markov para el cálculo de costes.

Si sumamos los costes de las opciones terapéuticas, podremos obtener el coste medio por paciente de cada una de las opciones (Tabla 6).

Tabla 6: Cálculo de costes por procedimiento.

PROCEDIMIENTO	ANALISIS COSTES	TOTAL POR PACIENTE
Legrado	$(642,30 \cdot 0,99) + (642,30 \cdot 0,01 + 582,14 \cdot 0,03 \cdot 0,01)$	644,46 €
Tratamiento médico con misoprostol	$(166,62 \cdot 0,85 \cdot 0,97) + (166,62 \cdot 0,85 \cdot 0,03 + 137,62 \cdot 0,85 \cdot 0,03) + (166,62 \cdot 0,15 + 644,46 \cdot 0,15)$	266,78 €

Con lo cual el coste medio del legrado por paciente sería 644,46 € y el del tratamiento médico de 266,78 €, lo que supondría, a priori, un ahorro medio de 377,68 € por proceso, a favor del uso de misoprostol.

Análisis de datos

Tras obtener los datos generales de la muestra, se realiza una descripción de ambos grupos, y se comparan entre si, teniendo en cuenta las siguientes variables: edad, IMC, edad gestacional, CRL, tamaño de la vesícula gestacional, gestaciones previas, abortos previos y tratamiento recibido en los mismos, tipo de aborto, diagnóstico de huevo huero, sangrado al diagnóstico, dolor al diagnóstico, parámetros analíticos al diagnóstico y motivo de elección del tratamiento.

Posteriormente se pasa a evaluar la efectividad del misoprostol (expulsión de vesícula tras administración de una o más dosis), y a relacionar esta con: el antecedente de cesárea anterior, el diagnóstico de huevo huero, el sangrado al diagnóstico, el factor Rh, el IMC, el CRL o el tamaño de la vesícula y el dolor al diagnóstico.

Se analiza el número de dosis y de controles necesarios para el éxito de tratamiento.

A un grupo de pacientes se les realizó legrado uterino a pesar de haber expulsado la vesícula con el tratamiento. Se revisan los motivos, y en estos casos se tienen en cuenta las variables: grosor endometrial, sangrado, signos de infección y el resultado anatomopatológico tras la realización del legrado.

Se realiza un análisis de la seguridad en el tratamiento, estudiando las complicaciones observadas y dentro de ellas: la tasa de infección, la pérdida hemática, la rotura uterina y los efectos secundarios, prestando especial atención al dolor.

Se compara el dolor, tanto en intensidad como en duración entre ambos grupos de tratamiento y se evalúa dentro del grupo de tratamiento médico en función de: número de dosis, motivo de elección del tratamiento, analgesia utilizada durante el procedimiento, uso de otros uterotónicos y la necesidad de realizar legrado para completar el procedimiento.

Otro parámetro que se considera importante en el estudio, es la satisfacción de las pacientes. Se estudia esta variable con respecto a: edad, número de dosis, motivo de elección del tratamiento y la necesidad de realizar legrado para completar el tratamiento.

También se valora el grado de satisfacción preguntando sobre la posibilidad de recomendar el tratamiento recibido a un familiar o amigo que se encuentre en las mismas circunstancias, o si repetiría el mismo tratamiento en caso de precisarlo.

Se estudia la utilidad del teléfono de apoyo: los motivos de llamada y su relación con el número de visitas a la urgencia.

Para el análisis de costes se tuvo en cuenta el precio de la asistencia que ambos procedimientos requirieron, paciente por paciente. Se incluyó en esta valoración el número de visitas a urgencias o de consultas extras, gastos de analítica, de hospitalización (gastos de quirófano, honorarios de anestesista y ginecólogo) y precio del estudio por parte de anatomía patológica. Además se contabilizaron los gastos ocasionados por las complicaciones como transfusiones, ingresos e histeroscopias posteriores al tratamiento.

RESULTADOS

Datos generales de la muestra

En la Tabla 7 se muestran los datos de nuestra población de estudio.

La edad media de las pacientes fue de 35,76 ($\pm 4,32$) años, el IMC de 22,71 ($\pm 3,21$) Kg/m², la edad gestacional media fue de 9,03 ($\pm 1,45$) semanas, el CRL medio de 7,95 ($\pm 5,44$) milímetros y tamaño de la vesícula fue de 22,04 ($\pm 11,26$) mm de media al diagnóstico.

El 58,4% de las pacientes habían tenido al menos una gestación previa y el 34,7% habían sido diagnosticadas de, al menos, un aborto previo habiendo recibido los siguientes tratamientos: 21,2% legrado, 3,6% tratamiento médico, 4,4% tratamiento expectante y 5,5% tratamiento desconocido.

El 97,4% de las pacientes fueron diagnosticadas de aborto diferido y entre ellas el 20,22% de gestación anembrionada (huevo huero). El 2,6% restante presentaban un aborto incompleto.

A 194 (70,8%) pacientes se les prescribió tratamiento médico y a 80 (29,2%) se les programó un legrado uterino.

Tabla 7:Datos generales de la muestra.

Variables	N (%) Media (Dt)*	Mediana (rango intercuartílico)
Edad (años)* (N=274)	35,76 (4,32)	36 (33-39)
IMC (Kg/m2)* (N=199)	22,71 (3,21)	22,19 (20,31-24,24)
Edad gestacional (semanas)(N=274)	9,03 (1,45)	8,85 (8-10)
CRL (N=210)mm	7,95 (5,44)	6,00 (4-12)
Tamaño vesícula (N=160) mm	22,04 (11,26)	20 (15-27)
Gestación previa*. N (%)	160 (58,4)	-
Abortos previos. N (%)	95 (34,7)	-
Tratamiento en aborto previo (N=95)		
• Legrados	58 (21,2)	
• Tto médico	10 (3,6)	
• Tto expectante	12 (4,4)	
• Desconocido	15 (5,5)	
Tipo aborto		
• Diferido	267 (97,4)	
○ Huevo huero (n= 267)	54 (20,22)	
• Incompleto	7 (2,6)	
Tipo de tratamiento aplicado		
• Médico	194 (70,8)	
• Legrado	80 (29,2)	

Dt: Desviación típica.

Las variable cuantitativas se expresan con su valor absoluto y porcentaje.

Las variables cualitativas con la media y la mediana.

*pacientes con gestaciones anteriores a la actual

Analizando las características de ambos grupos de tratamiento (Tabla 8), no se encuentran diferencias significativas en cuanto a la edad, el IMC, la edad gestacional, el CRL, el tamaño de la vesícula, el número de gestaciones y de abortos previos, ni en el tratamiento recibido a consecuencia de los mismos.

El tipo de aborto diagnosticado fue similar en las dos muestras, tampoco se encontraron diferencias significativas.

En cuanto al estado de la paciente en el momento del diagnóstico, no hubo diferencias entre las dos muestras en cuanto a la cantidad de sangrado, siendo ausente en el 46,6% de los casos tratados con misoprostol versus el 58,8% de los casos de pacientes sometidas a legrado evacuador. Sólo el 3,1 % de las pacientes del grupo de tratamiento médico presentaban sangrado mayor que regla frente al 2,5% del grupo de tratamiento quirúrgico. Tampoco se encontraron diferencias en los parámetros analíticos.

El dolor al diagnóstico (escala 0-10) tampoco fue significativamente diferente ($0,82 \pm 1,91$ vs $0,53 \pm 1,52$) en el grupo de tratamiento médico comparándolo con el de tratamiento quirúrgico.

Si nos centramos en el motivo por el que las pacientes eligieron el tratamiento (se dispone de este dato en 153 pacientes tratadas con misoprostol y en 39 tratadas quirúrgicamente), en el caso del tratamiento médico un 29,4% lo hicieron por recomendación médica y un 70,58% para evitar la cirugía (por ser tratamiento menos agresivo). De las pacientes que optaron por tratamiento quirúrgico: un 23,1% lo hizo por recomendación médica; un 23,1% por miedo al sangrado que se pudiera producir durante un eventual tratamiento médico; un 41% por la rapidez a la hora de completar el tratamiento; y un 12,8% por miedo al fracaso del tratamiento con misoprostol.

Un 39,7 % (77 casos) de las pacientes a las que se pautó tratamiento médico aportaron material para el análisis anatomopatológico.

Tabla 8: Comparativa entre grupos de tratamiento.

Variables	Misoprostol N= 194 (%)/Media(Dt)/mediana (rango intercuartílico)	Legrado N= 80 (%)/Media(Dt)	p
Edad (años)*	35,65 (4,329)	36,01 (4,321)	0,528
IMC (Kg/m2)*	22,63 (3,28)	23,04 (2,92)	0,468
Gestaciones previas	1,95 (1,162)	2,26 (1,310)	0,048
Abortos previos	0,46 (0,789)	0,75 (1,119)	0,049
Tratamiento recibido en abortos previos (n=95)			
○ Médico	6 (9,8)	4 (11,8)	0,397
○ Legrado	41 (67,2)	17 (50)	
○ Espontáneo	6 (9,8)	6 (17,8)	
○ Sin información	8 (13,1)	7 (20)	
Edad gestacional (semanas)*	8,89 (1,32)	9,35(1,68)	0,17
CRL (N=110)*	7,45 (4,83)	9,058 (6,485)	0,47
Tamaño vesícula (N=160)*	21,52 (11,12)	23,61 (11,68)	0,298
Tipo aborto			
○ Diferido	187 (96,4)	80 (100)	0,110
▪ Huevo Huero	40 (20,06)	14 (17,5)	
○ Incompleto	7 (3,6)	0	
Sangrado al diagnóstico			
Ausente	90 (46,4)	47 (58,8)	0,100
Menor que regla	83 (42,8)	30 (37,5)	
Similar a regla	15 (7,7)	1 (1,3)	
Mayor que regla	6 (3,1)	2 (2,5)	
Dolor al diagnóstico (0-10)	0,82 (1,91)	0,53 (1,52)	0,218
Parámetros analíticos al diagnóstico			
○ Hemoglobina (gr/dl)	13,37 (0,97)	13,33 (0,86)	0,750
○ Hematocrito (%)	39,59 (2,86)	39,43 (2,37)	0,678
○ Leucocitos	8610 (2546)	7953 (2148)	0,062
• Neutrófilos (%)	63,26 (8,25)	61,81 (7,95)	0,219
• Linfocitos (%)	27,75 (7,03)	28,99 (6,45)	0,210
○ Plaquetas	256.153 (53925)	261.606 (61896)	0,505

Motivo de elección de tratamiento (n=153 misoprostol/39 legrado)			
○ Recomendación médica	45 (29,4)	9 (23,1)	
○ Evitar cirugía	108 (70,58)	0 (0)	
○ Miedo al sangrado	0 (0)	9 (23,1)	
○ Rapidez del tratamiento	0(0)	16 (41)	
○ Miedo al fracaso del tratamiento	0(0)	5 (12,8)	

Dt: Desviación típica.

Las variable cuantitativas se expresan con su valor absoluto y porcentaje.

Las variables cualitativas con la media y la mediana.

Efectividad

Si valoramos la efectividad del tratamiento con misoprostol en nuestro estudio, considerándola como la expulsión de la vesícula, esta se dio en 173 pacientes, lo que supone un 89,17%. En el caso de las pacientes sometidas a legrado evacuador, hubo 2 casos en los que no se completó la evacuación lo que supone un 97,5% de éxito del tratamiento.

Si se estudia la tasa de expulsión de vesícula con diferentes parámetros para intentar encontrar factores predictivos de éxito o fracaso del tratamiento nos encontramos que, la efectividad no se relaciona de manera significativa con: el antecedente de cesárea anterior, con el diagnóstico de huevo huero en la gestación actual, con la cantidad de sangrado al diagnóstico, con el factor Rh, con el IMC, con el CRL, el tamaño de la vesícula ni con el dolor al diagnóstico (Tabla 9, Tabla 10 y Tabla 11).

Tabla 9 : Valoración de la eficacia del tratamiento médico en función del antecedente de cesárea previa, el diagnóstico de huevo huero, la cantidad de sangrado al diagnóstico y el factor Rh.

	Cesárea		Huevo huero		Sangrado al diagnóstico				Factor Rh	
	Si	No	Si	No	Ninguno	Menor que regla	Similar a regla	Mayor que regla	Positivo	Negativo
Efectivo	18 (94,7%)	152 (86,9%)	34 (85,0%)	136 (88,3%)	74 (82,2%)	77 (92,8%)	14 (93,3%)	5 (83,3%)	146 (88,0%)	24 (85,7%)
No efectivo	1(5,3%)	23 (13,1%)	6 (15%)	18 (11,7%)	16 (17,8%)	6 (7,2%)	1 (6,7%)	1 (16,7%)	20 (12,0%)	4 (14,3%)
p	0,477		,592		0,330				,757	

Tabla 10: Valoración de la eficacia del tratamiento médico en función del antecedente de cesárea previa, el diagnóstico de huevo huero, la cantidad de sangrado al diagnóstico y el factor Rh.

Efectividad		IMC	CRL	Tamaño de vesícula	Dolor al diagnóstico
Si	N	141	127	106	167
	Media (DT)	22,59 (3,37)	7,33 (4,69)	20,93 (9,90)	,72 (1,74)
No	N	16	17	16	24
	Media (DT)	22,99 (2,34)	8,37 (5,87)	25,44 (17,08)	1,54 (2,76)
Total	N	157	144	122	191
	Media (Dt)	22,63 (3,28)	7,45 (4,83)	21,52 (11,12)	,82 (1,91)

Tabla 11: Significación de la efectividad del tratamiento médico en función de: IMC, CRL, tamaño vesícula y dolor al diagnóstico.

Variables en relación a la Efectividad		Significación
IMC		,645
CRL		,407
Tamaño vesícula		,132
Dolor al diagnóstico		,049

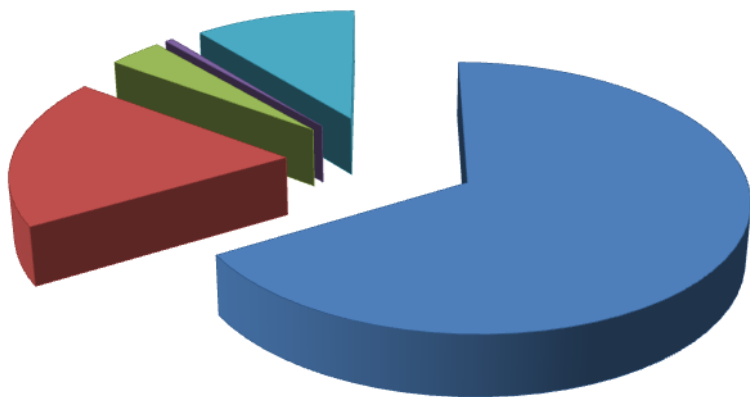
De las pacientes que expulsaron vesícula, 129 (74,56%) lo hicieron con una sola dosis de misoprostol, 36 (20,80%) con 2 dosis, 7 (4,04%) con 3 dosis y 1 (0,57%) con 4 dosis (Tabla 12, Figura 8 y Figura 9).

En cuanto al número de pacientes que habían expulsado la vesícula en el primer control, estas fueron 139 (80,34%), en el segundo control 29 (16,76%) y en controles sucesivos 5 (2,89%) (Tabla 12).

Tabla 12: Tasa de expulsión según número de dosis de misoprostol.

(Entre paréntesis el número de legrados realizados tras expulsión de vesícula)

Numero de dosis	Expulsión vesícula en primer control	Expulsión vesícula en segundo control	Expulsión vesícula en otros controles	Legrado*	Total
1	127	2	0	7 (+5)	136
2	10	26	0	13 (+4)	49
3	2	1	4	0 (+1)	7
4	0	0	1	1	2
Total	139	29	5	21(31)	194



■ 1 dosis ■ 2 dosis ■ 3 dosis ■ 4 dosis ■ Legrado

Figura 8: Eficacia del tratamiento médico en función del número de dosis.

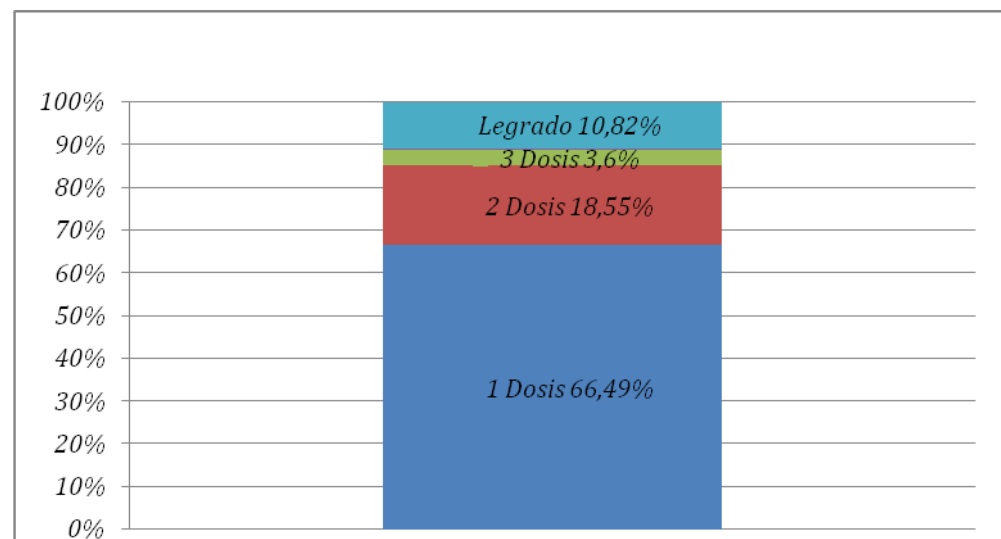


Figura 9: Tasa acumulativa de resultados del tratamiento médico.

Hubo 10 pacientes sometidas a tratamiento médico a las que se les realizó legrado tras haber sido expulsada la vesícula; 6 tras el primer control (Tabla 13) y 4 tras el segundo control (Tabla 14) . En estos casos analizamos el grosor endometrial, el sangrado y la existencia de signos de infección, para valorar las posibles causas de la indicación de la intervención.

En cuanto al grosor endometrial, a pesar de no ser necesaria su medición se practicó con motivo del presente estudio, y su resultado fue de entre 9 y 13 mm en los casos en los que se realizó legrado en el primer control del tratamiento y de entre 16 y 46 mm en los casos en que se operó a la paciente tras el segundo control.

La cuantía de sangrado fue mayor que regla en dos casos a la hora de realizar el primer control post-tratamiento y en un caso en el segundo control.

Si se tiene en cuenta la aparición de signos de infección, dos de las pacientes que se sometieron a legrado tras expulsar vesícula en primer o segundo control presentaban signos de infección. En todos los casos los controles del tratamiento se realizaron a las 48 horas de la administración del mismo.

En resumen, podríamos concluir que de esos 10 legrados: 3 se realizaron por sangrado excesivo, 2 por signos de infección y 5 se realizaron por el grosor endometrial.

El resultado anatomopatológico de los restos en dichos legrados: 8 (80%) restos abortivos y 2 (20%) no presentaban vellosidades coriales.

Tabla 13: Casos de realización de legrado tras expulsión de vesícula en el primer control.

Número de dosis	Sangrado	Endometrio (mm)	Signos de infección	Anatomía Patológica
1	Similar a regla	14	No	No restos abortivos
2	Similar a regla	14	No	Vellosidades coriales
1	Mayor que regla	15	No	Vellosidades coriales
1	Mayor que regla	33	No	Vellosidades coriales
2	Menor que regla	22	No	Vellosidades coriales
1	Menor que regla	9	Si	Vellosidades coriales

Tabla 14: Casos de realización de legrado tras expulsión de vesícula en el segundo control.

Número de dosis	Sangrado	Endometrio (mm)	Signos de infección	Anatomía Patológica
2	Menor que regla	46	NO	Vellosidades coriales
2	Menor que regla	25	No	Vellosidades coriales
2	Mayor que regla	20	No	No restos abortivos
1	Similar a regla	16	Si	Vellosidades coriales

Ajustando al efectividad al hecho de la realización de legrado, a pesar de haber sido expulsada la vesícula, esta sería de 84,02%.

En las pacientes a las que no se realizó legrado en el primer control tras expulsión de vesícula el tamaño de endometrio fue de mayor de 15 mm en 15 casos (16 mm-2 casos; 17 mm-1 caso; 18 mm-5 casos; 20 mm-4 casos; 23 mm-1 caso; 31 mm-1 caso; y 35 mm-1 caso) y en el caso de las que no se realizó legrado tras segunda dosis solo un caso era mayor de 15 mm (17 mm).

Sólo 13 pacientes se controlaron a los 7 días, de las cuales 11 habían expulsado la vesícula en el primer control, 1 en el segundo control, a la semana tras una nueva dosis, y otra precisó legrado tras 2 dosis.

Seguridad

Las complicaciones aparecieron con menos frecuencia en el grupo de tratamiento médico (6 casos, 3,1%) en comparación con el grupo de tratamiento quirúrgico (3 casos, 3,8%), aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,781$).

Análisis de las complicaciones

Se encuentran descritas con detalle en el Anexo 5, pero a modo de resumen:

En el grupo de pacientes tratadas con misoprostol se dio un caso de hemorragia que requirió ingreso y transfusión de dos concentrados de hematíes (Caso número 1), otros 3 casos de pólipos coriales tras haberse comprobado útero vacío por ecografía (Casos números 2, 3 y 4), un caso de persistencia de restos que precisó dos legrados y en el que se sospechó infección de restos, que nos se confirmó en anatomía patológica (caso número 5). Finalmente un caso diagnosticado de aborto séptico (Caso número 6).

En el grupo de pacientes sometidas a legrado evacuador como primer tratamiento, se dio un caso de perforación uterina que no requirió tratamiento posterior (caso número 7), otro caso de persistencia de restos que requirió segundo legrado y presentaba además sospecha de enfermedad inflamatoria pélvica por lo que requirió ingreso (Caso número 8) y otro caso de perforación uterina al que se administro misoprostol, pero aun así preciso de nuevo legrado (Caso número 9).

Tasa de infección

Sólo se objetivaron 3 casos con sospecha de infección: 2 en el grupo de tratamiento médico y uno en el de tratamiento quirúrgico ya comentadas en el apartado anterior (diferencias no significativas)

Pérdida hemática

No se encontraron diferencias significativas entre los parámetros analíticos previos y posteriores entre los dos grupos de tratamiento. Y tampoco en la variación que pudo tener lugar a lo largo del proceso de tratamiento del aborto (Tabla 15).

Las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico, frente las que se decantaron por tratamiento médico, presentaban en el momento del diagnóstico una hemoglobina media de 13,33 gr/dl ($\pm 0,86$) en comparación con 13,37 ($\pm 0,97$) gr/dl del grupo de misoprostol, hematocrito medio del 39,43 ($\pm 2,37$)% frente al 39,59 ($\pm 2,86$) %, leucocitos 7.953,38 ($\pm 2148,38$)/ μ l versus 8.610,34 ($\pm 2546,48$)/ μ l y una cifra media de plaquetas de 261.606,06 ($\pm 61896,65$)/ μ l comparadas con 256.153,85 ($\pm 53.925,76$)/ μ l.

Y en el control que se realizó a los 15 días los resultados analíticos de las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico frente a las que se decantaron por tratamiento médico fueron: hemoglobina de 13,26 gr/dl ($\pm 0,83$) versus 13,17 ($\pm 1,02$) gr/dl, hematocrito del 39,10 ($\pm 2,46$)% frente al 39,04 ($\pm 2,87$) %, leucocitos 7.212,33 ($\pm 1892,23$)/ μ l frente a 7.442,68 ($\pm 2.138,30$)/ μ l y una cifra de plaquetas de 259.379,31 ($\pm 53249,69$)/ μ l en comparación con 267.125 ($\pm 55396,40$)/ μ l.

Tabla 15: Variación de parámetros analíticos antes y después en función del tipo de tratamiento.

Parámetros analíticos	Tipo de tratamiento	N	Media previa (DT)	n	Media posterior (DT)	N	Diferencia*	p
Hemoglobina (gr/dl)	Tto médico	174	13,37 (0,97)	139	13,17 (1,02)	128	,2374 (0,88)	0,905
	Tto quirúrgico	69	13,33 (0,86)	31	13,26 (0,8361)	28	,2143 (1,08)	
Hematocrito (%)	Tto médico	170	39,59 (2,86)	140	39,04 (2,87)	127	,5434 (2,62)	0,901
	Tto quirúrgico	68	39,43 (2,37)	31	39,10 (2,46)	28	,6143 (3,19)	
Leucocitos/ μ l	Tto médico	169	8610,34(2546,48)	138	7442,68 (2138,30)	125	1170,70 (2342,90)	0,419
	Tto quirúrgico	68	7953,38 (2148,38)	30	7212,33 (1892,23)	27	753,70 (2791,27)	
Plaquetas/ μ l	Tto médico	169	256153,85 (53925,76)	136	267125,00 (55396,40)	123	-9557,3 (39077,80)	0,165
	Tto quirúrgico	66	261606,06 (61896,65)	29	259379,31 (53249,69)	26	3375,0 (52354,81)	

DIFERENCIAS ANTES-15 DIAS: Diferencias positivas implican que el valor a los 15 días ha sido inferior. Diferencias negativas implican que el valor a los 15 días ha sido superior al basal.

Si valoramos los días de duración del sangrado, aunque las pacientes que realizaron tratamiento médico sangraron durante un periodo de tiempo más largo, media de 11,20 ($\pm 5,73$) frente a 9,33 ($\pm 5,59$) días, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,054$) (Tabla 16).

Tabla 16: Duración del sangrado en función del tipo de tratamiento realizado.

Variables	Misoprostol N= 157 Media(Dt)	Legrado N= 45 Media(Dt)	p
Días de sangrado	11,20 (5,73)	9,33 (5,59)	0,054

Rotura uterina en casos de cesáreas anteriores

Dado que uno de los problemas más graves que se describe en la literatura con el uso de misoprostol, es el riesgo de rotura uterina, analizamos los casos de cesáreas anteriores sometidas a tratamiento médico.

En el total de la muestra, treinta y una pacientes habían tenido al menos un parto anterior mediante cesárea (28 en una ocasión y 3 en dos ocasiones). En el grupo de tratamiento médico 17 pacientes tenían como antecedente una intervención de cesárea y dos pacientes, en dos ocasiones. Ninguna de esas pacientes sufrió rotura uterina ni complicación a causa del tratamiento.

Todas las pacientes que expulsaron la vesícula en el primer control se habían administrado una sola dosis de misoprostol y las que lo expulsaron en el segundo control, o fueron sometidas a legrado, se habían administrado dos dosis.

Efectos secundarios

Dolor

Para realizar una valoración subjetiva del dolor, se les pidió a las pacientes que le dieran un valor según una escala numérica del 0 al 10, como se comentó en el apartado de material y métodos

Para el caso de las pacientes que realizaron tratamiento médico la media fue de 5,29 ($\pm 2,66$) mientras que para las pacientes sometidas a legrado como primera opción de tratamiento la media fue de 2,9 ($\pm 2,96$), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,000$). Si valoramos los días de duración del dolor, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas aunque el número de días de media es algo mayor para el grupo de tratamiento quirúrgico (Tabla 17).

Tabla 17: Intensidad y duración del dolor en función del tipo de tratamiento.

Variables	Misoprostol N= 158 Media(Dt)	Legrado N= 45 Media(Dt)	p
Intensidad de dolor	5,29 (2,66)	2,96 (2,96)	0,000
Días de dolor (días)	2,98 (2,88)	3,69 (5,46)	0,406

Cuando se analiza el dolor en el tratamiento en función del número de dosis necesarias, tampoco se encuentran diferencias significativas (Tabla 18).

Tabla 18: Dolor en función del número de dosis empleadas.

Número de dosis	1 dosis (n=116)	2 o más (n=42)	p
Dolor	6,00 (2,63)	5,98 (2,78)	0,961

Al analizar la valoración de la intensidad del dolor en función de la necesidad de practicar legrado o no, en las mujeres que inicialmente hicieron tratamiento médico, éste fue significativamente mayor en el grupo de las que precisaron intervención quirúrgica (6,18 ($\pm 2,54$) frente a 4,86 ($\pm 3,16$); $p = 0,032$). Pero el dolor en función del motivo de elección del tratamiento no resultó estadísticamente significativo (Tabla 19).

Tabla 19: Dolor en función del motivo de elección del tratamiento (grupo de misoprostol).

Motivo elección del tratamiento	Recomendación médica (n=44)	Evitar cirugía (n=88)	Ser tratamiento menos agresivo (n=20)	p
Dolor	6,70 (2,39)	5,77 (2,88)	5,45 (2,30)	0,108

El uso de analgésicos y dentro de estos, de los de mayor potencia fue significativamente mayor en función del dolor experimentado dentro del grupo de tratamiento médico. El tipo de analgésico consumido por la mayoría de las pacientes fue ibuprofeno solo o asociado a paracetamol.

Sólo 13 pacientes recibieron tratamiento con otro tipo de uterotónicos, en este caso con Methergyn[®] gotas. Y si comparamos el dolor de estas pacientes 5,69 ($\pm 2,87$) en las escala de dolor, con las que no lo recibieron 6,02 ($\pm 2,65$), no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p=0,672$).

Otros

En el grupo de tratamiento quirúrgico, sólo 6 pacientes padecieron algún efecto secundario: dos cefalea, dos febrícula y otras dos pacientes un cuadro de náuseas.

En el grupo de tratamiento médico, cincuenta pacientes (25,77%) sufrieron algún efecto secundario. En todos los casos estos fueron leves. El más frecuente fue la diarrea que se dio en 24 pacientes (12,37%), seguido de los vómitos en 8 pacientes (4,12%) y febrícula en 5 pacientes (2,57%). Otros efectos secundarios menos frecuentes fueron: fiebre, cefalea, cansancio, sensación de mareo, tiritona y eritema palmar.

Satisfacción

Al realizar un análisis sobre la satisfacción de las pacientes (escala del 0 al 10) con el tratamiento recibido, no hubo diferencias en cuanto a la satisfacción entre ambos grupos: la media de valoración fue de 8,10 ($\pm 1,79$) en las pacientes que optaron por tratamiento médico frente a 8,69 ($\pm 1,62$) en las que se realizó tratamiento quirúrgico ($p = 0,82$) (Tabla 20).

Tabla 20: Satisfacción en función del tipo de tratamiento.

Variables	Misoprostol N= 123 Media(Dt)	Legrado N= 35 Media(Dt)	p
Satisfacción	8,10 (1,79)	8,69 (1,62)	0,82

Si dentro del grupo de pacientes tratadas con misoprostol analizamos las variables que pudieran tener que ver con la satisfacción, encontramos que no hay diferencias significativas en función de la edad de las pacientes, ni respecto al número de dosis recibidas (Tabla 21), ni tampoco en función de la necesidad de realizar legrado para completar el tratamiento: si=8,05 ($\pm 1,90$) y no 8,11 ($\pm 1,77$) $p = 0,906$.

Tabla 21: Satisfacción en función del número de dosis de misoprostol.

Número de dosis	1 dosis	2 o más	p
Satisfacción	8,29 (1,6)	7,58	0,049

Cuando se valora el motivo por el que se eligió el tratamiento, si que se encuentran diferencias significativas en el grado de satisfacción, estando más satisfechas las pacientes que lo eligieron por ser un tratamiento menos agresivo 8,35 ($\pm 1,22$) o por evitar la cirugía 8,42($\pm 1,54$) que las pacientes que optaron por este tipo de tratamiento por recomendación del médico que las atendió 7,04 ($\pm 2,21$) $p = 0,002$ (Tabla 22).

Tabla 22: Satisfacción en función del motivo de elección del tratamiento médico.

Motivo de elección tratamiento	Recomendación médica (n=26)	Evitar cirugía (n=64)	Ser tratamiento menos agresivo (n=17)	p
Satisfacción	7,04 (2,21)	8,42 (1,54)	8,35 (1,22)	0,002

Otra forma de valorar la satisfacción de las pacientes, es preguntando su parecer respecto a si recomendarían el tratamiento que han recibido a un familiar o amiga en similares circunstancias, o si repetirían el tratamiento en caso de precisarse. En este caso si que hay diferencias estadísticamente significativas a favor de la realización del legrado uterino (Tabla 23).

Tabla 23: Recomendación o repetición del tratamiento recibido.

Variables	Misoprostol N= 123(%)	Legrado N= 35(%)	p
Recomendación del tratamiento (123/35)			0,001
○ ¿Recomendaría el tratamiento a familiar o amiga en similares circunstancias?			
• Seguro que si	70 (56,9)	32 (91,4)	
• Probablemente si	12 (9,8)	1 (2,9)	
• Quizás	16 (13)	0 (0)	
• Probablemente no	8 (6,5)	2 (5,7)	
• Seguro que no	17 (13,8)	0 (0)	
○ ¿Repetiría el tratamiento en similares circunstancias?			0,001
• Seguro que si	75 (61)	33 (94,3)	
• Probablemente si	10 (8,1)	0 (0)	
• Quizás	7 (5,7)	0 (0)	
• Probablemente no	12 (9,8)	2 (5,7)	
• Seguro que no	19 (5,4)	0 (0)	

Días de baja médica

En el estudio también se tuvieron en cuenta los días en que las pacientes no pudieron acudir a su puesto de trabajo a causa del tratamiento del aborto, resultando ser 4,49 ($\pm 5,06$) días de media en el grupo de misoprostol frente a 3,68 ($\pm 4,46$) días en el grupo de legrado. Además en el caso de las pacientes que no trabajaban, se manejó también la variable de los días en que no estaban capacitadas para la realización de sus actividades habituales, no encontrando diferencias entre ambos grupos de tratamiento: 3,58 ($\pm 4,05$) días en comparación con 4,16 ($\pm 5,57$) respectivamente (Tabla 24).

Tabla 24: Días de baja o de no realización de actividades habituales.

Variables	Misoprostol N= 149 Media(Dt)	Legrado N= 41 Media(Dt)	p
Días de baja médica	4,49 (5,06)	3,68 (4,46)	0,355
Días de no realizar actividad habitual	3,58 (4,05)	4,16 (5,57)	0,448

Resumen de motivos de llamada al teléfono de apoyo

Durante el último año del estudio, se dispuso además del Servicio de Urgencias, de un número de teléfono para que las pacientes pudieran consultar sus dudas sin necesidad de desplazamiento.

Se recibieron un total de 32 llamadas (de 21 pacientes). Los motivos de consulta fueron: dudas sobre la medicación (dosis, vía de administración normas para repetición de dosis, indicación) en 15 casos, el patrón de sangrado (generalmente por escaso) en 10 casos, el dolor (tipo de analgesia y pauta) en 5 casos y otras seis pacientes consultaron por otros motivos como: consejo para realizar elección del tratamiento, febrícula, dudas sobre lo que hacer tras expulsión de vesícula, cuando volver para control y sobre la administración de la gammaglobulina anti-D.

Si tenemos en cuenta el número de urgencias antes y después de disponer del teléfono de apoyo, las diferencias no son significativas (Tabla 25).

Tabla 25: Visitas a urgencias antes y después de disponer de teléfono de apoyo.

		Número de visitas a urgencias						
	Media (Dt)	0	1	2	3	4	5	Total
Antes	2,09 (0,90)	4	23	69	27	3	3	129
Después	2,14 (0,88)	2	9	36	16	0	2	65
p/Total	P=0,655	6	32	105	43	3	5	194

Costes

En una tabla se realizó el cálculo de costes por paciente teniendo en cuenta, la necesidad o no de analítica, los gastos de consultas externas o de visitas al servicio de urgencias, los honorarios por la realización de legrado (ginecólogo, anestesista, gastos de quirófano y medicación), la facturación de anatomía patológica en su caso y las complicaciones (transfusiones, relegrados, histeroscopias por pólipos coriales, etc.) y el resultado total del coste medio por paciente fue de 610,99 € (rango 530,88 €-1.518,07 €) en el caso del tratamiento quirúrgico y de 243,03 € (26,96 €-1.811,75 €) en el del tratamiento médico.

Esto supone un ahorro medio de 367,96 € por procedimiento, lo que en el total de las 194 pacientes tratadas con misoprostol sumarían 71384,24 € de ahorro.

Si realizamos los cálculos de coste efectividad, el ratio medio (coste por unidad de resultado) para el tratamiento médico sería:

$$\text{Ratio medio} = \frac{\text{Coste}}{\text{Efecto}} = \frac{213,03 \text{ €}}{0,8917} = 239,01 \text{ € por cada éxito de tratamiento}$$

Y para le legrado:

$$\text{Ratio medio} = \frac{\text{Coste}}{\text{Efecto}} = \frac{610,99 \text{ €}}{0,975} = 626,65 \text{ € por cada éxito de tratamiento}$$

De la comparación de los dos ratios medios se deduce que el tratamiento médico es más coste efectivo.

En cuanto al cálculo del ratio incremental:

$$\text{Ratio incremental (legrado/misoprostol)} = \frac{\text{Coste (legrado)} - \text{Coste (misoprostol)}}{\text{Efecto (legrado)} - \text{Efecto (misoprostol)}} =$$

$$\frac{610,99 \text{ €} - 213,03 \text{ €}}{0,975 - 0,8917} = 4.417,28 \text{ €}$$

Lo que significa que son precisos 4.417 € para obtener un caso más de éxito con el legrado

En la siguiente representación vectorial (Figura 10), la línea tangente del ángulo α representa los costes incurridos en el caso del legrado y del tratamiento médico, por cada unidad de efecto alcanzado (ratio medio), y se aprecia que el tratamiento con

misoprostol es más coste-efectivo, al ser su ángulo menor y la tangente también, y por lo tanto su ratio medio. Ya que una alternativa es más coste eficaz cuanto menor sea el ángulo del vector que gráficamente la representa.

Al conocer los puntos extremos de los dos vectores, se pueden unir mediante un segmento y la tangente de ángulo que se forma (β) coincide con el ratio incremental.

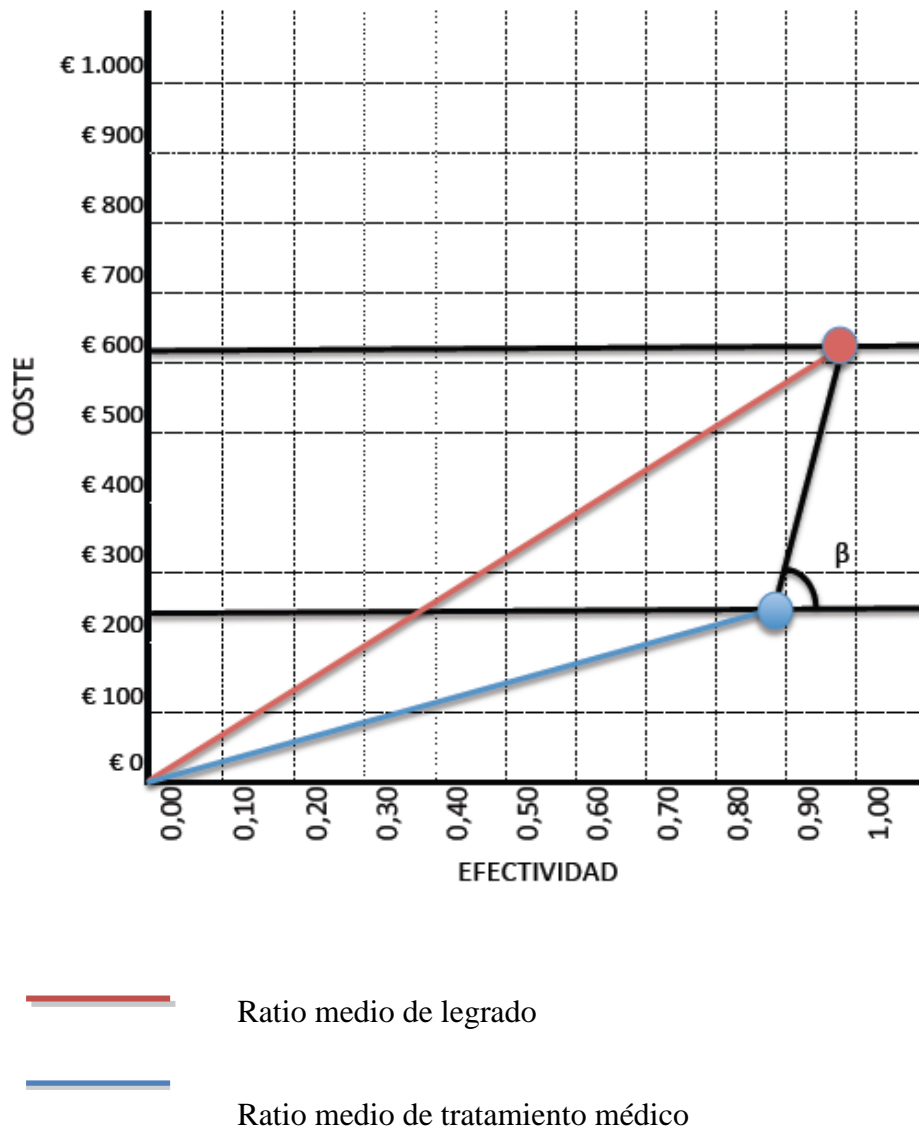


Figura 10: Representación vectorial del ratio incremental (misoprostol versus legrado).

DISCUSIÓN

El aborto precoz es una de las patologías obstétricas más frecuentemente diagnosticadas afectando al 25 % de la mujeres (1), y por ello es de gran importancia estudiar las alternativas al tratamiento clásicamente utilizado, como el misoprostol, y establecer su efectividad, seguridad, eficiencia y utilidad como tratamiento de primera línea en los casos de aborto diferido precoz.

El miedo a las posibles complicaciones, como la infección, hacía del tratamiento quirúrgico la única vía terapéutica en estos casos. Pero se ha demostrado que esta complicación afectaría a menos del 10% de las pacientes (3). Además, el manejo convencional del aborto precoz, no está exento de complicaciones y consume importantes recursos hospitalarios, con un alto coste económico para el sector sanitario, además de coste indirecto, social, familiar y laboral de las pacientes. Se ha hecho necesario buscar alternativas con similar eficiencia, menores riesgos, coste reducido y mayor confort para las pacientes.

Hasta hace poco tiempo no se disponía de tratamientos efectivos, y la alternativa era la evolución espontánea, lo cual no es del todo satisfactorio, ni para el profesional ni para la paciente. En los últimos años, con la irrupción del misoprostol en el campo de la ginecología, se ha abierto el abanico de posibilidades a la hora de tratar a estas pacientes, y dónde antes se valoraba únicamente la resolución quirúrgica o la evolución espontánea, ahora se tienen en cuenta otras alternativas como el tratamiento médico.

La experiencia acumulada en las interrupciones voluntarias de embarazos evolutivos con tratamiento médico ha ayudado a la hora de determinar que medicación es la más adecuada para utilizarse en el tratamiento del aborto diferido. Si se compara el misoprostol con otras prostaglandinas, éste tiene menos efecto adversos, es efectivo por vía oral, estable a temperatura ambiente, más barato y accesible (131).

Las pautas terapéuticas para interrupción de embarazo incluyen mifepristona, porque se ha demostrado que es más efectiva la combinación mifepristona/misoprostol, que

el misoprostol solo (132) y se reservaría el uso de misoprostol como único tratamiento para los casos en los que no se dispone de mifepristona. Además se ha comunicado, que a las mujeres a las que se les administraba misoprostol sólo, experimentan mas fiebre y escalofríos (probablemente por utilizarse mayores dosis y más repetidas), mientras que las pacientes a las que se les administraba la pauta combinada tiene mas nauseas y vómitos (133). La asociación de mifepristona puede reducir el dolor asociado a procedimiento, así como la necesidad de analgesia.

Debido a la baja concentración de progesterona en las mujeres con gestaciones anormales (101), el valor de añadir un antagonista de la progesterona, como la mifepristona, es cuestionable y encarece el tratamiento. Esta hipótesis se sustenta en estudios que demuestran que la tasa de éxitos en el tratamiento del aborto diferido precoz es similar tanto si se usa misoprostol sólo como en combinación con mifepristona (102).

En cuanto a la combinación de misoprostol con metotrexate versus misoprostol solo, los datos son controvertidos y los resultados variables (134) (135). Aun así, series retrospectivas reportan que el uso de metotrexate combinado con misoprostol es más efectivo que el misoprostol solo, 83,5% frente a 76,8% (OR=1,35) (136).

A pesar de demostrar su utilidad, la introducción del misoprostol, está siendo difícil. En nuestro medio, los ginecólogos empezamos a tener contacto con este fármaco a través de las mujeres inmigrantes, que lo utilizaban de forma ilícita y acudían a los Servicios de Urgencia tras su uso. Pronto se valoró su utilización a la hora de realizar preparación cervical ante procedimientos invasivos ginecológicos, pero el miedo a los posibles efectos, la hemorragia genital sobre todo, y la rotura uterina, hicieron ser cautos a la hora de su introducción en el campo de la Obstetricia. Esto unido a la falta de indicación en ficha técnica y al momento que vivimos en cuanto a temas legales y judiciales, no ayuda a su implantación.

Por estos motivos descritos, se plantea la necesidad de realizar estudios para superar las reticencias tanto de las pacientes como de los profesionales.

Desde el punto de vista de las pacientes diagnosticadas de aborto precoz, se puede pensar que el que se prescriba una medicación que se auto administra en su casa, y que produce una hemorragia más o menos controlada, puede parecer agresivo y producir respeto ante las posibles complicaciones. Si se compara con un legrado, técnica bastante estandarizada, rápida, hospitalaria, realizada con sedación y en la que la paciente no tiene consciencia de lo que ocurre y una vez recuperada, es dada de alta a su domicilio con el problema prácticamente solucionado, y en cierto modo superar el proceso en unas horas, en un momento emocional delicado, es lógico pensar que algunas mujeres preferirían el tratamiento quirúrgico.

Pero últimamente estamos asistiendo a un cambio en la medicina en el que las pacientes demandan cada vez menos intervencionismo, y mayor participación en la toma de decisiones en cuanto a su salud.

También los profesionales deben superar una serie de prejuicios y reticencias: cuando se diagnostica un aborto diferido, es relativamente más fácil programar su evacuación quirúrgica, o remitir a la paciente a un servicio de urgencias para esta práctica, que prescribir una medicación sin poder controlar a la paciente, depender de que ésta sepa valorar los posibles signos de alarma, y tener que hacer controles para confirmar el éxito en el tratamiento.

Por tanto, si se dispone de estudios que confirmen la eficacia y la seguridad del tratamiento medico, muchos profesionales y pacientes optarían por este, evitando así cirugías innecesarias, que a veces son incómodas de programar, por los apretados partes quirúrgicos, costosas y no exentas de complicaciones, en algunos casos graves.

Efectividad

Hay diversos estudios que evalúan la efectividad del misoprostol para el tratamiento del aborto diferido, pero varían en cuanto a la dosis, la vía de administración y la pauta de seguimiento (Tabla 2). Una dosis oral de 400 mcg de misoprostol obtiene una tasa de expulsión del 13% (86), mientras que esa misma dosis administrada de forma repetida tiene una tasa de expulsión del 50-70% (82)(84) (86) (137).

La tasa de expulsión es mayor con dosis de 600-800 mcg por vía vaginal (70-90%) (35) (95) (138). Es posible que se deba al efecto local del misoprostol sobre el cérvix, el aumento de la concentración obtenida en el tejido uterino, y al ya comentado aumento de biodisponibilidad por vía vaginal (46) (139).

La OMS sugiere, para el aborto diferido, utilizar dosis de 800 mcg vía vaginal o 600 mcg sublinguales, repitiéndola cada 2-3 horas si se precisa (97). También recomiendan dosis menores (600 mcg orales en dosis única o una dosis de 400 mcg sublingual) en casos de abortos incompletos (100).

La SEGO recomienda 800 mcg por vía vaginal o 200 mcg vía vaginal cada 4 horas hasta un total de 800 mcg. Con ello refiere tasa de éxito de 72% con la primera dosis, segunda dosis de 85-87% con 3 dosis de 90-93% (7).

Dado que el estudio se llevó a cabo en el ámbito de la medicina privada, se optó por un manejo más conservador eligiéndose una dosis única de 600 mcg por vía vaginal, también aconsejado por diversas evidencias en artículos científicos, para mayor confort de las pacientes. La tasa acumulada de evacuación uterina fue el 66,49 % con la primera dosis, el 85,05% con la segunda dosis y 89,17% con 3 o más dosis (Tabla 12, Figura 8 y Figura 9), similar a la tasa referida con las dosis aconsejadas por la SEGO y otros estudios, con una pauta mas cómodas y con menor dosis (Tabla 2).

El control se estableció a las 48 horas para ofrecer a las pacientes un seguimiento más cercano, y por precaución por tratarse de asistencia privada. Se temían hemorragias que hicieran a las pacientes consultar al servicio de urgencias, y además, se pretendía solucionarles el problema cuanto antes, que no tuvieran que esperar una semana a confirmar que se había completado la expulsión. Como durante el estudio, se fue ganando confianza tanto en la eficacia como en la seguridad del tratamiento, se mantuvo la dosis, a pesar de las nuevas publicaciones (como el protocolo de la SEGO (7)), y se intentó prolongar el tiempo de latencia hasta el primer control, retrasándolo a los 7 días. Con ello se intentó evitar dar dosis extra y realizar legrados innecesarios, es decir, los que se hubieran evitado esperando la evolución del tratamiento.

Cabe destacar que hubo 10 pacientes sometidas a tratamiento médico a las que se les realizó legrado tras haber sido expulsada la vesícula. Se ha valorado la indicación de los mismos, llegando a la conclusión de que 5 se realizaron por el grosor endometrial, 3 por sangrado excesivo y 2 por signos de infección.

Cuando se valora la eficacia del tratamiento en función del grosor endometrial, hay que tener en cuenta que una medida de 16 mm (95% intervalo de confianza 15,1-16,6) entre las interfases miometriales en pacientes asintomáticas, no requiere una intervención quirúrgica ya que no se suele asociar a retención de restos abortivos (140). Dos de los legrados indicados no presentaban hemorragia, ni signos de infección y el espesor endometrial era de 14 mm por lo que probablemente se hubieran podido evitar. Ajustando al efectividad al hecho de la realización de legrado, a pesar de haber sido expulsada la vesícula, esta sería de 84,02%.

Creinin y col (106) trataron de establecer factores predictivos del éxito del tratamiento médico del aborto. Realizaron un estudio multicéntrico con 485 pacientes diagnosticadas de aborto diferido. Los factores que se asociaron con el éxito en el tratamiento fueron: dolor abdominal en las 24 horas previas, grupo Rh negativo (OR= 5.64; 95% IC 1.30-24.6; p=0.021) y nuliparidad (OR=2.10; 95% IC 1.22-3.32; p= 0.006). Los autores sugieren que la receptividad del útero al efecto del misoprostol cambia con el crecimiento y elongación del miometrio debido a gestaciones anteriores.

En el presente estudio se intentó relacionar la tasa de expulsión de vesícula con diferentes parámetros para intentar encontrar factores predictivos de éxito o fracaso del tratamiento y se demostró que la efectividad no se relaciona de manera significativa con: el antecedente de cesárea anterior, con el diagnóstico de huevo huero en la gestación actual, con la cantidad de sangrado al diagnóstico, con el factor Rh, con el IMC, con el CRL, el tamaño de la vesícula ni con el dolor al diagnóstico (Tabla 9 y Tabla 10).

Hay que destacar que este estudio se ha llevado a cabo en pacientes diagnosticadas de aborto diferido (97,4% de los casos). Según la literatura el éxito del tratamiento médico es mayor en casos de aborto incompleto, y menor en casos de “huevo huero”,

cuando se compararon con gestaciones embrionadas interrumpidas precozmente (95) . Nosotros no encontramos diferencias en cuanto a eficacia del tratamiento cuando el aborto diferido es catalogado de gestación anembrionada (Tabla 9), pero si podríamos esperar mejores resultados si se hubieran incluido pacientes diagnosticadas de aborto incompleto y si el control se hubiera realizado a los siete días.

Entre las complicaciones observadas, destaca una curiosidad. Se diagnosticaron 3 casos de pólipos coriales tras haberse comprobado útero vacío por ecografía (Anexo 5: casos números 2, 3 y 4). En los tres casos se considero éxito de tratamiento , pero en el control a los 15 días, se observó una imagen endometrial que llevo al diagnóstico de pólipo corial que se resecó por histeroscopia. Los tres casos correspondían a gestaciones embrionadas y no tuvieron ninguna complicación más allá de la mera persistencia de restos, sin signos infecciosos ni hemorragias. En dos de los casos se produjo gestación espontánea posterior que curso sin incidencias. No se han encontrado en la literatura descripciones de casos similares, pero tampoco se definen muy bien los seguimientos de las pacientes mas allá del tratamiento del aborto.

Seguridad

Es fundamental, constatar que se trata de un tratamiento seguro, y esto se basa en tres pilares: el riesgo de infección, la cuantía de la pérdida hemática y el riesgo de rotura uterina, sobre todo en pacientes con cicatrices uterinas previas

En cuanto al primero, el riesgo de infección se ha demostrado que es bajo, no solo en el caso del tratamiento médico, sino también en el expectante. El ensayo MIST (34), multicéntrico randomizado con 1200 pacientes en tres grupos (tratamiento expectante, médico y quirúrgico), demostró una tasa de infección de 2-3% de los casos sin diferencias significativas entre los 3 grupos. Aún así, encontraron que había significativamente más ingresos y legrados urgentes tras conducta expectante y tratamiento médico que tras el tratamiento quirúrgico.

En nuestro estudio se diagnosticaron 3 casos de infecciones relacionadas con el proceso, dos en el grupo de tratamiento médico y uno en el de tratamiento quirúrgico, lo que concuerda con la bibliografía.

Aunque en algún trabajo que estudia el tratamiento de la interrupción de la gestación se recomienda administrar pauta antibiótica profiláctica (141), ningún otro estudio de los revisados propone tratamiento antibiótico profiláctico en el caso del tratamiento médico del aborto diferido (97). Es más, algunos trabajos publicados sugieren una reducción en infección pélvica y ausencia de efectos adversos respecto a la fertilidad de la paciente (142,143).

Otro punto de preocupación fue la comunicación en Norte América de seis casos de síndrome tóxico fatal asociado a *Clostridium*, tras utilizar mifepristona junto a misoprostol para la interrupción de gestaciones incipientes (cinco casos asociados a *sordellii* y uno a *perfringens*) (144) (145) (146) (147). Se han barajado múltiples hipótesis y mecanismos de la infección, pero no se ha alcanzado consenso alguno (148) (149).

En cuanto a la pérdida hemática, subjetivamente puede ser mayor cuando se administra tratamiento médico, ya que las pacientes perciben el total del sangrado, mientras que en las sometidas a tratamiento quirúrgico, la mayor de las hemorragia y de la expulsión de restos abortivos se da en el quirófano, y no son conscientes de ello. La duración del sangrado también varía entre los dos grupos, siendo significativamente más larga en el caso de tratamiento médico (34) (96), en nuestro estudio aunque las pacientes que realizaron tratamiento médico sangraron durante un periodo de tiempo más largo (11,20 ($\pm 5,73$) vs 9,33 ($\pm 5,59$) días) la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,054$) (Tabla 16). El sangrado, cuando se utiliza el tratamiento médico según la literatura, puede durar de 14 a 21 días (35) (85).

Pero el mejor parámetro para la valoración del sangrado, son las variaciones de los parámetros analíticos. Una de las series más largas publicadas es un estudio randomizado que incluía 652 pacientes, las cuales se asignaron al grupo de misoprostol (800 mcg vaginal) y legrado por aspiración con un ratio de 3:1 (96). Los participantes completaron un diario del sangrado, y se realizaron mediciones de

hemoglobina antes y a las dos semanas de realizar el tratamiento. Encontraron disminuciones de hemoglobina mayores en las pacientes que realizaron tratamiento médico ($-0,7 (\pm 1,2)$ g/dl que con el legrado $-0,2 (\pm 0,9)$ g/dl; $p < 0,001$). Fueron más frecuentes las grandes variaciones en la concentración de hemoglobina (>2 g/dl) y valores absolutos menores (<10 g/dl) en las pacientes que utilizaron el misoprostol (55/428; 12,8%) que aquellas a las que se practicó legrado (6/135; 4,4%; $p=0,02$). Más pacientes del grupo de tratamiento médico comunicaron algún tipo de sangrado todos los días del estudio, y cuatro pacientes del grupo de tratamiento médico precisaron transfusión. Su conclusión es que el sangrado con el tratamiento con misoprostol es mayor y más duradero que cuando se realiza legrado, aunque raras veces requiere intervención.

En nuestro estudio no se confirman estos resultados: la variación de hemoglobina fue $-0,23 (\pm 0,88)$ gr/dl en las pacientes tratadas con misoprostol, frente a $-0,21 (\pm 1,08)$ en las sometidas a legrado evacuador, no siendo esta diferencia significativa ($p=0,905$) (Tabla 15) y sólo un caso en el grupo de pacientes tratadas con misoprostol requirió ingreso y transfusión de dos concentrados de hematíes (Anexo 5: Caso número 1).

Más acorde con nuestros hallazgos están los resultados del trabajo realizado en Egipto en 607 mujeres diagnosticadas de aborto incompleto, las cuales se randomizaron en dos grupos: misoprostol 400 mcg sublingual ($n=349$) y legrado por aspiración ($n=348$). Aproximadamente el 90% de las mujeres de ambos grupos comunicaron sangrado leve el cual fue algo más persistente en el grupo de misoprostol (3,23 vs 3,73 días; $p < 0,01$) (150).

Una de las mayores preocupaciones a la hora de administrar misoprostol a pacientes con cicatrices uterinas previas, ya sea por cesáreas anteriores o por miomectomías previas, es el riesgo de rotura uterina. Este riesgo aumenta con la edad gestacional, la paridad y la presencia de malformaciones uterinas. Se han publicado dos casos de rotura uterina en el primer trimestre en pacientes tratadas con misoprostol, aunque en uno de ellos la ruptura fue a nivel de cuerno uterino y no de la cicatriz previa (53,151). Algunos autores recomiendan realizar cribado previo para determinar las pacientes con factores de riesgo, y realizar un control más estricto para prevenir y detectar signos de rotura uterina, además recomienda utilizar la menor dosis

acumulativa de misoprostol en estos casos (la menor dosis, con el mayor tiempo de intervalo y menor número de dosis totales). Esto se aplica sobre todo a pacientes que realizan interrupciones de embarazo y también en gestaciones de segundo y tercer trimestre.

Las manifestaciones clínicas de la rotura uterina en pacientes sometidas a interrupción de la gestación, son variables. En pacientes con antecedentes de cicatriz uterina previa, se debe considerar el diagnóstico cuando presentan un dolor abdominal severo y persistente, y cuando se objetiva una hemorragia intraabdominal. El sangrado vaginal no es un síntoma cardinal, pudiendo ser incluso menor de lo esperado en favor de un sangrado intracavitario. Otros signos/síntomas pueden ser la hipotensión, el cese de contracciones uterinas y la disminución del tono uterino. Se puede objetivar hematuria si la rotura afecta a la vejiga. En pacientes estables, la ecografía es el arma más útil para confirmar el diagnóstico (152) (153). El manejo se realiza mediante laparoscopia o laparotomía exploradora, reparando el defecto o realizando histerectomía. La cirugía conservadora requiere que se complete la evacuación uterina.

Un estudio multicéntrico randomizado (800 mcg de misoprostol vaginal vs tratamiento quirúrgico) que incluyó a 78 pacientes con cicatrices uterinas previas, obtuvo similares tasas de éxito, aceptación del tratamiento y efectos secundarios en dichas pacientes comparándolas con las que no tenían dicho factor (105). Al igual que en nuestro estudio, no se dio ningún caso de rotura uterina. Hay otros trabajos publicados sobre el tema, en pacientes que se someten a interrupción de embarazo, con múltiples regímenes terapéuticos: mifepristona y misoprostol o metotrexato y misoprostol vaginal, que incluyen en total 314 mujeres sin caso alguno de rotura uterina (154) (155) (156).

Efectos secundarios

Dentro de ellos el más significativo es el dolor. Realmente no es un efecto secundario en sentido estricto, sino una consecuencia lógica del efecto que ejerce la medicación sobre el aparato genital, y que se relaciona con el efecto deseado de expulsar la

gestación interrumpida. En algunos trabajos lo refieren como tipo dismenorrea intensa y que debe ceder con paracetamol o AINEs (97).

Niinimäki evaluó el dolor en un estudio de coste efectividad que incluía a 98 pacientes que se randomizaron en dos grupos: tratamiento médico(n=49) y quirúrgico (n=49). Se las preguntaba sobre el dolor clasificándolo en I-II, si era ninguno o leve y III-IV moderado o severo. Lo consideraron moderado o severo 17 pacientes del grupo de tratamiento quirúrgico y 29 en el de tratamiento medico ($p=0,02$) (157). Sin embargo, en otro estudio realizado en 270 paciente diagnosticadas de aborto incompleto en gestaciones menores de 12 semanas, randomizadas en 2 grupos, uno con tratamiento con misoprostol 600 mcg vía oral (n=123) y otro sometido a legrado por aspiración (n=124), las pacientes sometidas a cirugía experimentaron mayor dolor (4,2 vs 2,6, $p<0,001$) en una escala analógica visual de siete puntos (138).

En nuestro estudio el dolor se valoró de forma que se les pedía a las pacientes que le dieran un valor según una escala numérica ordinal, discreta, unidimensional, en ella la paciente debía asignar al dolor un valor numérico entre dos puntos extremos (0 a 10) (130). Para el caso de las pacientes que realizaron tratamiento médico la media fue de 5,29 ($\pm 2,66$) mientras que para las pacientes sometidas a legrado la media fue de 2,9 ($\pm 2,96$), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Si valoramos los días de duración del dolor, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas aunque el número de días de media es algo mayor para el grupo de tratamiento quirúrgico, probablemente debido al escaso número de pacientes de las que disponemos de este dato.

En cuanto al dolor, se puede concluir que el tratamiento médico es significativamente más doloroso pero de forma limitada en el tiempo. Es muy importante avisar a las pacientes de este hecho para que ingieran analgésicos desde el primer momento, de forma pautada y desde antes de que se inicie el dolor.

En general, el misoprostol es una medicación segura y bien tolerada, y los efectos adversos más comunes son gastrointestinales (nauseas y diarreas) y la fiebre, en general son leves y transitorios (150).

Dentro de los efectos secundarios a nivel gastrointestinal, la diarrea es el más frecuentemente comunicado, pero suele ser leve y autolimitado. Las náuseas y los vómitos también pueden darse (158). En la mayoría de los casos se pueden manejar de forma expectante o con medicación antiemética o antidiarreica. Estos síntomas se han observado en todas las vías de administración, y la severidad podría ser dosis e intervalo dependiente (dosis más altas e intervalos mas cortos a la hora de administrar las mismas incrementarían los síntomas) (108) (159).

La fiebre, incluso en ausencia de infección es un efecto muy frecuente cuando se utiliza misoprostol, y aparece entre el 5 y el 88% de las pacientes a las que se administra para la interrupción de la gestación (45) (108) (160). Se ha comunicado un caso de hipertermia severa (41,9°C) en una mujer que recibió misoprostol como profilaxis de hemorragia postparto (161). La fiebre asociada al uso de misoprostol cede en 24 horas, y se pueden utilizar antipiréticos en caso necesario. Si persiste más de 24 horas, se debe evaluar a la paciente para descartar un proceso infeccioso.

Es posible que el tratamiento previo con antipiréticos y antidiarreicos reduzca la severidad de los síntomas gastrointestinales. Se ha publicado un estudio randomizado en pacientes a las que se practicaba interrupción de embarazo en gestaciones de 7 semanas o menores, se pre-trataron con loperamida 4 mg y acetaminofén 500 mg previo a 800 mcg de misoprostol, lo compararon con un grupo sin pre-tratamiento y objetivaron una reducción significativa de la diarrea (23% vs 44%) pero no hubo diferencias significativas en cuanto a los vómitos ni a la fiebre (162).

En nuestro estudio, en el grupo de tratamiento médico, cincuenta pacientes (25,77%) sufrieron algún efecto secundario. En todos los casos estos fueron leves. El más frecuente fue la diarrea, que se objetivó en 24 pacientes (12,37%), seguido de los vómitos en 8 pacientes (4,12%) y febrícula en 5 pacientes (2,57%). Otros efectos secundarios menos frecuentes fueron: fiebre por encima de 38°C, cefalea, cansancio, sensación de mareo, tiritona y eritema palmar. Nuestros datos concuerdan con los de la literatura.

Algunos autores han demostrado que aunque las pacientes sometidas a tratamiento médico sufren mayor número de efectos secundarios, consideran estos efectos mas

tolerables cuando se las compara con las sometidas a tratamiento quirúrgico (85,5% vs 38,8%, $p < 0,001$) (138).

Las cuestiones que se refieren a la teratogenicidad del misoprostol se dan cuando el diagnóstico no ha sido el correcto, y el tratamiento no ha surtido efecto. El riesgo teratogénico del misoprostol es bajo, pero generalmente se da con exposiciones en el primer trimestre (163). Aun así, los estudios de mutagenicidad del misoprostol han sido negativos y no se ha demostrado que sea embriotóxico, fetotóxico o teratogénico (55). Por tanto las malformaciones podrían estar relacionadas con la alteración del flujo sanguíneo causado por las contracciones uterinas inducidas por el misoprostol durante el desarrollo embrionario. Se estima que el riesgo absoluto de malformaciones tras la exposición al misoprostol es relativamente bajo, alrededor del 1% de los fetos expuestos. Entre los descritos están el Síndrome de Moebius (56) y el Síndrome de Poland-Moebius (57) (58).

Uso fuera de indicación en ficha técnica

Uno de los argumentos con mayor peso a la hora de no introducir el misoprostol en práctica ginecológica habitual, es la falta de indicación en ficha técnica del único preparado comercializado en nuestro país (Cytotec®). Pero la utilización de un medicamento fuera de indicación esta justificada en alguna ocasiones (68), y en el caso que nos ocupa, esta justificación sería la existencia de evidencia científica suficiente que lo muestra como efectivo y seguro.

Muchos autores consideran que la falta de licencia para su uso en ginecología no se corresponde con que sea poco eficaz o inseguro, sino que se trata de un problema económico al no ser coste-efectivo para la compañía farmacéutica el cambio de su ficha técnica (74). Por ello es importante el que se reuniera un comité de expertos en Bellagio, Italia, para establecer las dosis adecuadas de misoprostol (Bellagio Expert Group). Las guías se publicaron en un suplemento del International Journal of Gynaecology and Obstetrics (volumen 99; suplemento 2) y se recogen en la Tabla 1.

En nuestro medio, en el momento de comenzar el estudio ya se utilizaba el misoprostol para inducción de parto en casos de muerte fetal anteparto del segundo y

tercer trimestre, y disponíamos de un consentimiento informado de uso compasivo del misoprostol, el cual fue sustituido por el consentimiento informado del tratamiento del aborto del primer trimestre (Anexo 1).

El que figuren en la Agencia Española del Medicamento preparados que contiene el misoprostol con indicación en ginecología (Figura 1), augura un mayor respaldo legal a la hora de su utilización, pero el retraso en su comercialización sólo sirve para crear confusión. Como se ha comprobado en el presente estudio, las pacientes dudan sobre la medicación prescrita, a pesar de explicarles la forma de administración por escrito en la hoja de instrucciones que se facilita. Casi la mitad de las llamadas al teléfono de consulta estuvieron relacionadas con la medicación prescrita: dosis, vía de administración normas para repetición de dosis e indicación.

Satisfacción

Aunque es conocido que las pacientes valoran de forma positiva el hecho de poder disponer de tratamiento alternativos en los casos de aborto diferido precoz (164), y cada vez demandan técnicas menos agresivas. Al comenzar este estudio fue preciso reflexionar sobre la aceptabilidad de las pacientes de la sanidad privada de un proceso, la expulsión de los restos abortivos, en su domicilio. Por esto, resultaba importante valorar la satisfacción de las pacientes con el tratamiento realizado.

La bibliografía disponible respecto a la satisfacción de las pacientes es muy escasa. Niinimäki y col (165) analizan los datos de un estudio previo realizado por el mismo equipo (157) respecto a indicadores cuantitativos de éxito del tratamiento (expulsión sin precisar legrado) e indicadores cualitativos: el dolor experimentado y la satisfacción de las pacientes. Se trata de un estudio randomizado (legrado vs tratamiento médico) en pacientes diagnosticadas de aborto diferido que no presentaban hemorragia intensa, signos de endometritis, alergias a misoprostol, asma o sospecha de embarazo molar o extrauterino. A las pacientes sometidas a tratamiento médico, se les prescribió mifepristona 200 mg por vía oral con instrucciones de volver en 1-3 días a la consulta externa, donde una enfermera administraba 800 mcg de Cytotec® en el fornix vaginal posterior. Las pacientes entonces permanecían 4 horas en observación. El resultado clínico se confirmaba con test de embarazo (B-HCG) a

las 5-6 semanas del tratamiento. No se realizaban ecografías de forma rutinaria en la visita de seguimiento y se consideró éxito la no necesidad de realizar legrado uterino. La satisfacción de las pacientes se evaluó mediante un cuestionario que se entregaba en la visita de tratamiento, y debía devolverlo en la visita de seguimiento a las 5-6 semanas. Se las preguntaba sobre el dolor clasificándolo en I-II: ninguno o leve y III-IV moderado o severo. La satisfacción se determinó con dos preguntas: *Elegiría de nuevo el mismo tratamiento? (Si/No)* y *Está satisfecha con el tratamiento? (Si/No)*. Obtuvieron respuesta del cuestionario en el 94% de los casos. Respecto al dolor lo consideraron moderado o severo 17 pacientes el grupo de tratamiento quirúrgico y 29 en el de tratamiento médico ($p=0,02$) y las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico estaban más satisfechas con el tratamiento (100% $n=44$ vs 88% $n=37$, $p=0,92$).

Otros autores encuentran un alto grado de satisfacción en ambos grupos (tratamiento médico versus quirúrgico), y un mayor número de pacientes del grupo de misoprostol repetirían el mismo tratamiento y lo recomendarían a una amiga. Lo que destacaron estas pacientes era el haber evitado cirugía, hospitalización y anestesia. Lo que pensaban que era lo menos satisfactorio fue el sangrado y los efectos secundarios. Entre las mujeres que se sometían a legrado (por aspiración) lo que más destacaban como positivo era que se trataba de una técnica rápida realizada de forma ambulatoria y una mayor sensación de “limpieza”, y lo más negativo, la naturaleza invasiva del procedimiento y la posibilidad de complicaciones (150). En otros estudios se corrobora que el misoprostol era un tratamiento satisfactorio o muy satisfactorio, o lo utilizarían en otra ocasión o lo recomendaría a una amiga en el 78-99% de los casos (95) (138) (166).

En nuestro estudio, no se hallaron diferencias en cuanto a la satisfacción entre ambos grupos: 8,10 ($\pm 1,79$) en las pacientes que optaron por tratamiento médico frente a 8,69 ($\pm 1,62$) en las que se realizó tratamiento quirúrgico ($p=0,82$). Hay que partir de el hecho de que tanto la pauta de tratamiento como la de seguimiento han sido totalmente diferentes a las utilizadas en el estudio de Niinimäki. A las pacientes se las entrevistó telefónicamente ya pasado un tiempo (2 meses) del proceso, y eso creemos que ayudó a ser más objetivo a la hora de valorarlo en su conjunto. Dentro de la satisfacción, se tienen en cuenta diferentes aspectos, incluido el dolor, para que la

paciente pueda tenerlos todos en cuenta a la hora de dar una calificación general. Además, el tamaño de la muestra fue menor y, ya en el estudio preliminar publicado en 2012 con 92 casos en el brazo del tratamiento médico y 17 en el quirúrgico, se encontró que la satisfacción global (medida con escala del 1 al 10) fue significativamente mayor en el caso del legrado 9,33 (1,32) frente a 8,26 (1,64) en las pacientes tratadas con misoprostol ($p=0,024$) (167).

Otro estudio realizado en abortos no complicados en los que se ofreció también tratamiento médico o quirúrgico, demostró que las pacientes que podían elegir el tipo de tratamiento estaban más satisfechas (84,88%) que aquellas que se randomizaron en alguno de los grupos (55-74%) sin darles opción a elegir (168). En nuestro estudio, si se tiene en cuenta el motivo por el que se eligió el tratamiento, si existen diferencias significativas, estando más satisfechas las pacientes que lo eligieron por ser un tratamiento menos agresivo 8,35 ($\pm 1,22$) o por evitar la cirugía 8,42($\pm 1,54$), que las pacientes que optaron por este tipo de tratamiento por recomendación del médico que las atendió 7,04 ($\pm 2,21$), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$)(Tabla 22).

Un incremento del sangrado y del dolor puede ser un factor que influencia de forma negativa la satisfacción (169).

El que el presente estudio sea no randomizado puede restar validez a los resultados estadísticos teóricos en cuanto a la eficacia y la seguridad, pero lo que es evidente, es que al llevarse a cabo en condiciones reales de uso, las que se van a seguir en el día a día, tanto el análisis de efectividad, como costes y de satisfacción de las pacientes se corresponde con la realidad.

Costes

De nuestros resultados se deduce que, según los cálculos de coste-efectividad, el tratamiento médico es más coste efectivo que el legrado (272,54 € vs 626,65 €), y si tenemos en cuenta el ratio incremental, serían precisos 4.417 € para obtener un caso más de éxito con el legrado.

En el artículo, ya comentado, publicado por Niinimäki y col (165) compararon los costes de ambos procedimientos (costes primarios), y los costes causados por las complicaciones de los tratamientos (costes secundarios). El incremento del coste se comparó con el incremento de la efectividad (tasa de éxito, dolor y satisfacción). El coste que refieren para el tratamiento médico es de 16.376 €, y de 20.056 € para las pacientes sometidas a legrado. Costes secundarios (como tratamiento de eventos no planeados (legrados tras tratamiento medico, analíticas, etc.) se calcularon 5.906 € en el tratamiento médico y 3.914 € el quirúrgico. Con estos datos, se llegó a la conclusión de que el coste por paciente de tratamiento médico era de 455 € y de 489 € el quirúrgico. Diez pacientes de cada grupo sufrieron complicaciones, y las pacientes del tratamiento médico tuvieron más días de baja (113 versus 96), si bien lo más frecuente fue entre 0 y 5 días, pero, 6 pacientes de cada grupo tuvieron una baja mayor de 6 días (diferencia no significativa).

Del análisis de coste-efectividad concluyen, que si se invierten 1.688 € más en el tratamiento quirúrgico es posible tener 12 pacientes sin dolor, 7 pacientes más satisfechas con el tratamiento y 5 pacientes tratadas con éxito sin legrado adicional.

En el ensayo MIST (multicéntrico) donde se valoraba el coste efectividad en función de las infecciones evitadas, los costes por paciente fueron aproximadamente de 1.086 £ (901,38 €), 1.410 £ (1.170,3 €) y 1.585 £ (1.315,55 €) por tratamiento expectante, médico y quirúrgico respectivamente (170). La evaluación económica en este trabajo tuvo en cuenta no sólo la asistencia médica como tal, sino también los costes sociales, los cuales se valoraron mediante encuesta postal entre 10-14 días y 8 semanas del tratamiento, y consideraban el gasto de tener niñeras para sus otros hijos, el viaje hasta el centro sanitario, el tiempo de baja y los gastos ocasionados, por ejemplo en compresas. Concluyeron que tanto el tratamiento expectante como el médico ofrecen ventajas desde el punto de vista económico cuando se compara con el tratamiento quirúrgico convencional.

En nuestro estudio también se tuvieron en cuenta los días en que las pacientes no pudieron acudir a su puesto de trabajo a causa del tratamiento del aborto ($4,49 \pm 5,06$ días en el grupo de misoprostol frente a $3,68 \pm 4,46$ en el de legrado; $p=0,355$), y en el caso de las pacientes que no trabajaban, manejamos la variable de los días en que no

estaban capacitadas para la realización de sus actividades habituales, no encontrando diferencias entre ambos grupos de tratamiento ($3,58 \pm 4,05$ días frente a $4,16 \pm 5,57$; $p=0,448$) (Tabla 24). Pero no se investigó más en cuanto a costes sociales del procedimiento.

En el estudio que se presenta, el coste por paciente fue de 610,99 € (530,88 €-1.518,07 €) en el caso del tratamiento quirúrgico y de 243,03 € (26,96 €-1.811,75 €) en el del tratamiento médico. Esto supone un ahorro de 367,96 € por procedimiento, lo que en el total de las 194 pacientes tratadas suma 71384,24 €. En el estudio MIST (170) el ahorro fue de 175 £ (145,25 €). En los cálculos previos (Tabla 6) se preveía un ahorro algo mayor, en concreto de 377,68 € por procedimiento. No entramos a analizar dentro de los costes la influencia de la satisfacción puesto que las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas. Tampoco se tuvieron en cuenta los gastos ocasionados a la paciente por los días de baja, productos sanitarios u otros conceptos.

Se debe tener en cuenta que, como parte del protocolo del estudio, muchas pacientes diagnosticadas de aborto diferido, eran derivadas al servicio de urgencias, tanto para pautar el tratamiento como para hacer el seguimiento, cuando ambas visitas se podrían haber completado en la consulta, lo que hubiera abaratado los costes del tratamiento médico aun más.

Otros

En el presente estudio no se ha valorado si las pacientes habían sido sometidas a tratamiento de fertilidad previo. Un estudio israelí que incluyó 220 casos utilizando una dosis de 800 mcg de misoprostol oral o vaginal con control a las 24-72 horas y repetición de dosis en caso de persistencia de vesícula intrauterina o endometrio > 15 mm., refieren una tasa de éxito, definida por la necesidad de tratamiento quirúrgico, del 77,2% (170/220). Se asociaron con mejores tasas de éxito, la baja paridad y el embarazo tras técnicas de reproducción asistida. El riesgo de fallo del tratamiento se incrementaba en pacientes que tuvieron al menos 5 gestaciones anteriores, siendo tres o más de ellas abortos (OR=7.23; 95% IC 1.77-29.6; $p=0.006$). El riesgo de fallo también se incrementaba en 3.63 veces si la gestación era espontánea comparada con

gestaciones tras reproducción asistida (OR=3,63; 95% IC 1.18-11.1; p=.02). Cuando se compararon pacientes que concibieron de forma espontánea respecto a las que se sometieron a TRA, el éxito fue del 72,5% (121/167) y 92,4% (49/53) respectivamente (RR 3.65; 95% IC 1.378-9.667; p=0.0022). Probablemente esto se deba a que se diagnostican antes las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida debido al control al que se somete este tipo de pacientes (171).

Tampoco tuvimos en cuenta la tasa de gestación posttratamiento para comparar ambos grupos. Realmente es un punto harto difícil de demostrar, ya que no siempre los embarazos eran deseados, y por tanto no se puede determinar si no hay nuevas gestaciones por algún tipo de problema, o simplemente porque la pareja no lo desea. Pero un estudio asegura que la tasa de concepción a largo plazo es similar en las pacientes que reciben tratamiento médico comparadas con las del tratamiento quirúrgico en los casos de aborto precoz (98).

En el futuro se deben realizar estudios que ayuden a determinar que pacientes serán más proclives a que su aborto precoz se resuelva de manera espontánea sin necesidad de tratamiento médico o quirúrgico (172).

Si en nuestro medio, el abaratamiento de los costes es importante, en países con escasos recursos, lo es más. Pero sobre todo, es el fácil acceso a este tipo de medicación y la seguridad, lo que más puede ayudar a las mujeres de países en vías de desarrollo. El riesgo que tiene una mujer de morir a causa de un embarazo o un parto a lo largo de su vida es de una de cada 6 en los países más pobres del planeta, comparado con una de cada 30.000 en el Norte de Europa. Esta discrepancia supone un reto inmenso el alcanzar el quinto Objetivo del Milenio de reducir la mortalidad materna en un 75% entre 1990 y 2015. En los países más pobres, la alta fertilidad, la ausencia de datos, y los escasos recursos sanitarios hacen difícil alcanzarlo. Las muertes materna están agrupadas en torno al parto y el postparto inmediato con la hemorragia obstétrica como la mayor causa de muerte materna. Hay variaciones locales, y el aborto “no seguro” es de alto riesgo en algunas poblaciones, y también lo es el HIV/SIDA en las zonas con altas tasas de mortalidad por esta infección. La desigualdades en la mortalidad materna existen y se necesitan acciones para alcanzar el objetivo en 2015 (173).

En gran parte de las causas de mortalidad materna comentadas, el misoprostol puede jugar un papel importante a la hora de evitarlas, y la acumulación de evidencia científica a favor de su uso puede ayudar a su implantación y protocolización para mejorar la salud de las mujeres en todo el planeta.

CONCLUSIONES

Del trabajo expuesto se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. El tratamiento con 600 mcg de misoprostol por vía vaginal induce una expulsión de la vesícula gestacional en un porcentaje muy elevado de los casos en las condiciones de la práctica clínica diaria
2. Es seguro, no aumentando el riesgo de infección ni el de sangrado, respecto a legrado, siendo los efectos secundarios de la medicación leves, autolimitados y bien tolerados por las pacientes.
3. Supone un ahorro de costes respecto al tratamiento quirúrgico sin reducir efectividad.
4. La introducción del misoprostol en la práctica clínica diaria, como oferta para el tratamiento del aborto diferido precoz, es un aspecto útil para las pacientes.
5. La satisfacción de las pacientes es alta y comparable a la del legrado.

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento informado para el tratamiento del aborto del primer trimestre

Don/Doña: _____ . con DNI/pasaporte _____ , en calidad de paciente o, en su defecto Don/Doña: _____ . con DNI/pasaporte como representante y/o tutor del paciente, mayor de edad, en pleno uso de mis facultades mentales manifiesto que:

He sido informada/o de forma satisfactoria por el Dr./Dra.

_____ adscrito al Servicio de Ginecología de los siguientes puntos:

Qué es, cómo se realiza, para qué sirve, los riesgos existentes, posibles molestias o complicaciones y alternativas al procedimiento de inducción y expulsión de restos abortivos con misoprostol o legrado.

INFORMACIÓN GENERAL

Es necesario proceder, en su situación, a la expulsión de los restos ovulares para limpiar la cavidad endometrial.

Debe advertir, al personal médico que la está atendiendo, de: posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicación que toma actualmente o cualquier otra circunstancia que crea de importancia para el tratamiento de su caso.

EN QUÉ CONSISTE LA EVACUACIÓN DE RESTOS EMBRIONARIOS O FETALES

Consiste en provocar la expulsión o extracción de los restos abortivos, lo cual puede realizarse de diferentes formas, dependiendo de las características de cada caso, quedando a juicio del médico la indicación del método a emplear, siendo los más frecuentes de forma individual o combinada:

- Administración de misoprostol (prostaglandina).
- Legrado evacuador.

El misoprostol es un medicamento, que al ser administrado (vía vaginal preferente) modifica de forma transitoria las características del cérvix uterino, dando lugar a su dilatación y a contracciones uterinas.

Los efectos secundarios más frecuentes derivados de su empleo son: dolor pélvico similar al menstrual, y sangrado vaginal. Menos frecuente es la aparición de mareos y diarrea. En general, su utilización es bien tolerada, y se pueden administrar analgésicos para aliviar el dolor.

La aplicación debe ser vaginal y la dosis y pauta de administración se especificarán por su médico, según las características del caso.

La administración de misoprostol como método para la expulsión de restos ovulares, es ampliamente utilizada y sus riesgos no son elevados. A pesar de su correcta utilización, pueden presentarse efectos, tanto comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como los específicos del procedimiento:

- Infección materna.
- Fracaso de expulsión (15% aproximadamente)
- Hemorragia con riesgo de anemia y tratamiento consecuente.
- Persistencia de restos.

- Rotura uterina, complicación muy infrecuente y excepcional con las dosis utilizadas, y que supondría un grave riesgo.

Estas complicaciones, habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), pero pueden llegar a requerir una intervención, en algunos casos de carácter urgente.

Puede ser necesario un legrado para completar esta evacuación y cohibir la hemorragia.

Ningún procedimiento invasivo está absolutamente exento de riesgos importantes, incluyendo el de mortalidad, si bien ésta posibilidad es bastante infrecuente.

De cualquier forma, de ocurrir alguna complicación, debe saber que todos los medios técnicos y humanos de este centro están disponibles para intentar solucionarla.

Tiene la opción de proceder en su situación, a un legrado evacuador.

El principal propósito del legrado evacuador es limpiar la cavidad endometrial de restos ovulares. A veces, puede ser necesario un segundo legrado para completar esta evacuación, sobre todo, en los casos de aborto diferido.

Se realiza por vía vaginal y la intervención consiste en dilatar el cuello uterino, algunas veces, y extracción de resto ovulares con pinzas específicas y legros romas y/o cortantes o bien por aspiración del contenido del útero. En algunos casos, es conveniente la administración de misoprostol previa a la evacuación, para facilitar la dilatación.

La intervención se realiza bajo anestesia, el anestesiólogo será el que decida sobre el tipo de procedimiento en cada caso. Es posible que, durante o después de la intervención, sea necesaria la utilización de sangre/hemoderivados. Debe advertir, al personal médico que la está atendiendo, de: posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de

prótesis, marcapasos, medicación que toma actualmente o cualquier otra circunstancia que crea de importancia para el tratamiento de su caso.

Todo el material obtenido será enviado para completar el estudio anatomopatológico.

También cabe la posibilidad de que durante la cirugía, haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios para proporcionar un tratamiento más adecuado.

A pesar de su correcta utilización, pueden presentarse efectos, tanto comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como los debidos a la situación del paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad, anemia, obesidad, etc.,) como los específicos del procedimiento (legrado evacuador):

- Infecciones con posible evolución febril (urinarias, endometritis, salpingitis, etc.)
- Hemorragias con la posibilidad de requerir transfusión (intra o postoperatoria).
- Perforación del útero.
- Persistencia de restos.

Estas complicaciones, habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), pero pueden llegar a requerir una intervención, en algunos casos de carácter urgente.

Ningún procedimiento invasivo está absolutamente exento de riesgos importantes, incluyendo el de mortalidad, si bien ésta posibilidad es bastante infrecuente.

De cualquier forma, de ocurrir alguna complicación, debe saber que todos los medios técnicos y humanos de este centro están disponibles para intentar solucionarla.

En su caso, tiene mayor riesgo de:

Tratamiento alternativo: conducta expectante.

MI ELECCIÓN ES:

EVACUACIÓN CON MISOPROSTOL

LEGRADO UTERINO

(Tache lo que no proceda)

Fecha y firmas

Anexo 2: Hoja de instrucciones facilitada a la paciente

Éste protocolo de tratamiento cumple los requisitos de seguridad para usted, que están establecidos en diversos estudios científicos y en nuestra experiencia.

Si le surge cualquier duda puede consultar con la enfermera en el tel. -----
(horario) o acudir a nuestro servicio de urgencias si lo considera necesario.

INSTRUCCIONES

Dosis: la que le indique el ginecólogo de urgencias.

Administración: Se colocará los comprimidos juntos, previamente humedecidos con un poco de agua, a las 7 de la mañana en su domicilio. Vía de administración:
Intravaginal (introdúzcalos humedecidos con agua lo más profundamente posible)

Es posible que note dolor similar al menstrual. Para evitar esta molestia puede tomar analgésicos de forma continua desde la administración de los comprimidos vaginales:

Ibuprofeno 600 mg (cada 6-8 horas) ó Paracetamol+codeína /6 horas u otro que usted utilice de forma habitual.

Al cabo de unas horas comenzará a sangrar de forma similar a regla o algo más. El patrón de sangrado genital puede ser irregular, perdurable y variable. No se preocupe, es el efecto que esperamos.

En ciertos casos puede aparecer fiebre (mayor de 37.8°) o hemorragia importante, debiendo acudir a urgencias.

Si es posible, recoja retos en el bote que le suministramos.

SI EN LAS PRIMERAS 24 HORAS NO HA HABIDO EXPULSIÓN, REPETIRÁ LA DOSIS DE IGUAL MANERA, A LA MISMA HORA DEL DÍA SIGUIENTE.

SEGUIMIENTO

Se realizará un primer control en urgencias cuando le indique el médico:

- Acudirá alrededor de las 10 de la mañana
- En ayunas
- Traerá el bote con los restos, si ha sido posible su recogida.

En ésta consulta se le realizará una ecografía, y en caso de persistir vesícula gestacional, se valorará repetir el tratamiento frente a realizar un legrado uterino.

Debe pedir cita en consulta a los 15 días del inicio del tratamiento para valorar la evolución

Anexo 3: Formulario de recogida de datos en la visita de control a los 15 días del tratamiento

Nombre:

FUR: Fecha diagnostico: Edad gestacional al diagnostico:

Tipo de tto: legrado/ médico/ expectante

Nº Historia/s: Teléfono contacto:

Edad: Peso: Talla:

Paridad: G A PN C EE

En caso de abortos previos ¿que tto?:

Tipo de aborto: Diferido/completo/incompleto Otros:

CRL:

Tamaño vesícula: Huevo huero : Si/No

Sangrado al diagnóstico: Mayor/similar/menor que regla.

Dolor al diagnóstico (escala 0-10):

Grupo y Rh

Rellenar sólo si analítica no en e-Doctor

Hemoglobina: Hematocrito

Leucocitos (%N y %L)

Plaquetas

PRIMER CONTROL EN URGENCIAS/CONSULTA

Primer control a los 7 días/48 horas

Estado general: Bueno/regular/malo

Sangrado: mayor/similar/menor que regla

Expulsión vesícula: si/no

Medición endometrio AP:

Dolor en el proceso (escala 0-10):

Aporta material para AP: si/no

TTo: Nueva dosis/legrado/alta

SEGUNDO CONTROL URGENCIAS EN CASO DE NUEVA DOSIS

Estado general: Bueno/regular/malo

Sangrado: mayor/similar/menor que regla

Expulsión vesícula: si/no

Medición endometrio AP:

Dolor en el proceso (0-10):

Aporta material para AP: si/no

TTo: Nueva dosis/legrado/alta

CONTROL EN CONSULTA A LOS 15 DIAS

Se ofertó tto médico: si/no

Motivo por el que se inclinó hacia un tto u otro:

Resultado AP:

Signos de infección (leucorrea purulenta en 2 o más ocasiones, fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, dolor a la palpación uterina o abdominal y leucocitosis >15.000)

Si/No

Necesidad de tratamiento antibiótico por sospecha de infección ginecológica u otras (urinaria) en los primeros 15 días

Si/No

Valoración intensidad dolor (escala 0-10):

Tipo y pauta de analgésico utilizado

Necesidad de analgesia extra

Duración de la sintomatología (días):

Dolor:

Sangrado:

Trabaja: Si/No

Días de ausencia del trabajo:

Días hasta vuelta a realizar actividades diarias usuales.

Efectos secundarios: vómitos, diarrea, otros

Necesitó legrado:

Necesito segundo legrado (en caso de legrado)

Ecografía: endometrio AP:

Se utilizo otra medicación uterotónica: si/no Cual:

VALORACIÓN COMPLICACIONES:

Necesidad de transfusión Si/No

Visita a urgencias antes del control programado: Si/No

Ingreso: Si/No

Necesidad de asistencia telefónica: Si/No: Motivo

Anexo 4: Encuesta de satisfacción llevada a cabo por el Servicio de Calidad del Hospital a los 2 meses del tratamiento

Servicio de Ginecología - Tratamiento del aborto

Sanitas

Encuesta de satisfacción de servicio

Fecha: ____/____/____ Hora: ____:____

Presentación

Buenos días, soy..., del Departamento de Calidad de Sanitas. Por favor, ¿puedo hablar con la Sra. X.?

¿De qué se trata?: Nos ponemos en contacto con vd. porque estamos desarrollando un proyecto de mejora de la calidad y atención al paciente. Usted ha recibido recientemente un tratamiento de aborto y queríamos conocer su opinión sobre el servicio recibido.

¿Sería tan amable de colaborar contestando a unas breves preguntas?

Sí1 → Continuar con la entrevista Gracias, muy amable, comenzamos.

No2 → Rebatir objeciones y aclaraciones ¿Por algún motivo en especial?.

Objeciones y Aclaraciones:

No tengo tiempo/Estoy ocupada:

- Sra.X le entiendo perfectamente, no obstante se trata de un breve cuestionario.
- ¿Me indica la hora más apropiada para hablar con vd.? (Tomar nota) Muy amable gracias. Le llamaremos entonces.

¿Me comprometo a algo?:

No, por supuesto, se trata de un cuestionario breve y confidencial. Sus respuestas serán tratadas de forma global y con fines exclusivamente estadísticos.

1.- Asistencia

A continuación le voy a enumerar una serie de aspectos sobre los que le ruego valore de 0 a 10 la valoración de cada uno de ellos. Valoraremos con 10 cuando el servicio sea excelente y con 0 cuando sea pésimo, teniendo en cuenta el resto de valoraciones como situaciones intermedias.

Valore por favor de 0 a 10:

	⊖ Insatisfecho					Satisfecho ⊕					
P1.01.- La corrección en el trato recibido por parte del personal del hospital	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

	⊖ Insatisfecho					Satisfecho ⊕					
P1.02.- El trato recibido por parte del médico	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

	☹ Insatisfecho	Satisfecho ☺
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
P1.03.- La información que le proporcionaron sobre diferentes alternativas de tratamiento	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	☹ Insatisfecho	Satisfecho ☺
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
P1.04.- Las explicaciones dadas por el médico sobre su tratamiento	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	☹ Insatisfecho	Satisfecho ☺
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
P1.05.- La claridad de la hoja de consentimiento informado que tuvo que firmar	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
	☹ Insatisfecho	Satisfecho ☺
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
P1.06.- La utilidad del teléfono de contacto	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

4.- Dolor

Pasamos a valorar aspectos relacionados con el dolor.

	24 horas	48 horas	7 días
Intensidad del dolor			
Ligero	1	1	1
Molesto	2	2	2
Intenso	3	3	3
Insoportable	4	4	4
Frecuencia del dolor			
Raramente	1	1	1
Frecuente	2	2	2
Muy frecuente	3	3	3
Continuo	4	4	4
Consumo de analgésicos			
Ocasionalmente	1	1	1
Regular y pocos	2	2	2
Regular y muchos	3	3	3
Muchísimos	4	4	4
Incapacidad			
Ligera	1	1	1
Moderada	2	2	2
Ayuda necesaria	3	3	3
Total	4	4	4
Horas de sueño			
Normal			
Despierta alguna vez	1	1	1
Despierta varias veces	2	2	2
Insomnio	3	3	3
Sedantes	4	4	4
Total escala downie			

SG.- Satisfacción global

Por último, vamos a realizarle algunas preguntas sobre el servicio recibido en general.

	☹ Insatisfecho					Satisfecho ☺					
SG.01.- Valore su Satisfacción Global con el servicio recibido	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

SG.02.- En el futuro, ¿recibiría el mismo tratamiento si fuera necesario?

1	→	Seguro que Sí	4	→	Probablemente No
2	→	Probablemente Sí	5	→	Seguro que No
3	→	Quizás. No sabe			

SG.03.- En el futuro ¿recomendaría este tipo de tratamientos a una amiga en la misma situación que usted?

1	→	Seguro que Sí	4	→	Probablemente No
2	→	Probablemente Sí	5	→	Seguro que No
3	→	Quizás. No sabe			

SG.04.- ¿Por qué eligió este tratamiento?

SG.05.- ¿Desea realizar alguna sugerencia para mejorar el servicio que le prestamos?

SG.04.a.

SG.04.b.

SG.04.c.

Despedida

Esto ha sido todo. Gracias, muy amable por su colaboración. Encantado/a y buenos días/tardes.

Anexo 5: Resumen de los casos clínicos que sufrieron complicaciones durante el tratamiento

Caso número 1

Secundigesta de 36 años de edad, sin antecedentes médicos de interés con grupo sanguíneo A Rh positivo, diagnosticada en la semana 8+2 de gestación interrumpida en la consulta de control de embarazo.

En el momento del diagnóstico presenta sangrado menor que regla, sin dolor, y en la ecografía se objetiva vesícula gestacional mal configurada de 12 mm de diámetro máximo con vesícula vitelina de 5 mm, sin objetivarse ecos embrionarios, asimismo presenta pequeño hematoma retrocorial. No patología anexial.

Se le ofrece a la paciente la posibilidad de tratamiento médico vs quirúrgico, y la paciente es remitida a urgencia para realización de analítica. Decide tratamiento médico, y tras firma de consentimiento informado, se pauta el mismo facilitándose hoja de instrucciones a seguir.

La analítica previa al tratamiento presenta hemoglobina de 12,9 gr/dl, hematocrito 38,1%. Leucocitos 11000/ μ l (70,2% N, 22,9% L), plaquetas 297.000/ μ l. Coombs indirecto negativo, bioquímica y pruebas de coagulación dentro de parámetros de normalidad.

A las 48 horas la paciente acude a urgencias, de madrugada, por sangrado abundante, similar a regla. En la ecografía se objetiva endometrio de 13 mm sin visualizarse vesícula gestacional. La analítica presenta hemoglobina de 9,6 gr/dl, hematocrito 27,3%. Leucocitos 181000/ μ l (92,3% N, 7,3% L), plaquetas 286.000/ μ l.

La paciente es ingresada por metrorragia abundante e hipotensión, se administran 2 comprimidos de Cytotec® rectal y voluben intravenoso.

A la mañana siguiente la analítica es de hemoglobina de 7,4 gr/dl, hematocrito 21,5%. Leucocitos 13000/ μ l (80,1% N, 15,3% L), plaquetas 230.000/ μ l. Se solicitan pruebas cruzadas y se transfunden 2 concentrados de hematíes,

Es dada de alta a las 36 horas del ingreso con hemoglobina de 8,9 gr/dl, hematocrito 25,7%. Leucocitos 10600/ μ l (69% N, 21,6% L), plaquetas 190.000/ μ l.

No vuelve a controles en nuestro centro hasta 6 meses mas tarde por metrorragia del primer trimestre con gestación de 9 semanas, es diagnosticada de nuevo aborto diferido y, antes de tomar decisión sobre el tratamiento decide consultar con su ginecólogo.

Caso número 2

Secundigesta de 38 años de edad, sin antecedentes médicos de interés, que a las 10 semanas de gestación acude a consulta de control rutinario, siendo diagnosticada de aborto diferido por ecografía: vesícula desestructurada y elongada de 37 mm de diámetro máximo y ecos embrionarios en su interior con CRL de 4,5 mm sin movimientos cardiacos. Se le ofrecen alternativas terapéuticas, eligiendo tratamiento médico. Se comprueba analítica del primer trimestre con parámetros normales (hemoglobina de 12,1 gr/dl, hematocrito 35,7%. Leucocitos 8.910/ μ l (60,7% N, 31,4% L), plaquetas 271.000/ μ l. Grupo sanguíneo AB Rh positivo, firma consentimiento informado y se el ofrece receta de Cytotec[®] y hoja de instrucciones.

A las 72 horas acude a urgencias para control del tratamiento, presenta sangrado menor que regla y en la ecografía se objetiva endometrio de 15 mm con lo que la paciente es dada de alta.

Acude a control a los 23 días a consulta, en la que se objetiva por ecografía endometrio engrosado e hiperrefringente, y con áreas econegativas en su interior de hasta 18 mm. Se solicita hemograma y B-HCG de control que realiza un mes más tarde y presenta los siguientes resultados: hemoglobina de 11,6 gr/dl, hematocrito 34,8%. Leucocitos 9.620/ μ l (65,2% N, 25,1% L), plaquetas 274.000/ μ l y β -HCG de 533.35 mU/ml.

Al realizar control un mes más tarde de la visita previa, se encuentra en amenorrea. En la ecografía persiste endometrio de 15mm.

Se pauta nueva dosis de misoprostol y control. La paciente decide posponer tratamiento, pues tiene un viaje.

La β -HCG a los 10 días de la anterior es de 27,96 mU/ml y se programa histeroscopia la que se objetivan restos coriales con anatomía patológica de restos abortivos retenidos.

La paciente queda gestante de nuevo a los 4 meses de la histeroscopia.

Caso número 3

Primigesta de 34 años sin antecedentes clínicos de interés, diagnosticada en la consulta de control de embarazo a las 10+3 semanas de aborto diferido, con ecografía que presenta saco gestacional de 32x25 mm con embrión de 18 mm sin movimiento cardíaco. La analítica presenta hemoglobina de 13 gr/dl, hematocrito 37,8%. Leucocitos 10800/ μ l (77,4% N, 14,9% L), plaquetas 240.000/ μ l y grupo A Rh positivo. Bioquímica y pruebas de coagulación dentro de la normalidad. Se le ofrecen posibilidades de tratamiento y se le explica consentimiento informado, se le dan instrucciones para tratamiento médico y la paciente decide pensarlo.

Acude a urgencias 3 días más tarde habiéndose administrado Cytotec[®] 48 horas antes. Presenta sangrado menor que regla, dolor tipo menstrual y buen estado general. En la ecografía se objetiva endometrio de 11 mm en fondo, y a nivel cervical imagen heterogénea de 18 mm compatible con restos en vías de expulsión. Se ofrece posibilidad de tratamiento expectante o repetir dosis de Cytotec[®]. No se administra nueva dosis y a las 72 horas al persistir en control en urgencias la imagen a nivel cervical, se pauta tratamiento con 600 mcg de misoprostol vaginal. A los 4 días la ecografía presenta endometrio de 5,4 mm.

En el control a los 15 días se objetiva imagen de hematocolpos por lo que se solicita analítica y β -HCG con los siguientes resultados: hemoglobina de 13,1 gr/dl,

hematocrito 38%, leucocitos 9330/ μ l (73,6% N, 17,9% L), plaquetas 234.000/ μ l y β -HCG de 51,47 mU/ml, se decide control postmenstrual.

A los dos meses, tras 2 reglas y viaje al extranjero, acude a control y presenta ecografía con endometrio de aspecto proliferativo, e imagen hiperrefringente intracavitaria con áreas econegativas en su interior de 13x12 mm y pedículo vascular de alta resistencia de cara posterior, la β -HCG es menor de 1 mU/ml y se programa histeroscopia quirúrgica, durante la cual se reseca pólipo endometrial de 1 cm. cuya anatomía patológica es informada de pólipo corial.

La paciente queda de nuevo gestante a los 7 meses de la histeroscopia de forma espontánea

Caso número 4

Primigesta de 34 años, sin antecedentes clínicos de interés que acude a urgencias por diagnóstico extra clínica de aborto diferido. Aporta ecografía con embrión CRL de 11 mm y movimiento cardíaco fetal negativo. No presenta sangrado. Se solicita hemograma y grupo sanguíneo y se le oferta a la paciente tratamiento médico que la paciente acepta.

Analítica: Hemoglobina 13,3 gr/dl, hematocrito 41,1%, 7480 leucocitos/ μ l (82% N, 12,5% L) y 178.000 plaquetas/ μ l. Grupo AB Rh positivo y pruebas de coagulación dentro de la normalidad.

Acude de nuevo a los 7 días habiendo presentado sangrado escaso, y en la ecografía se objetiva endometrio de 8 mm., y ausencia de vesícula gestacional por lo que la paciente es dada de alta.

En el control ecográfico de la consulta a los 15 días la paciente presenta endometrio de 10 mm e imagen compatible con pólipo corial de 16 mm, se solicita analítica y se programa histeroscopia en la que se reseca lo que impresiona ser tejido corial y la anatomía patológica lo informa como decidua necrobiótica.

Caso número 5

Tercigesta (G3A2) de 32 años de edad, sin antecedentes clínicos de interés y grupo O Rh positivo, que es diagnosticada en una ecografía de rutina del primer trimestre a las 9+6 semanas de aborto diferido, con vesícula gestacional elongada de 72x21 mm y embrión con CRL 6 mm sin movimientos cardiacos. Se le oferta tratamiento médico que la paciente acepta y se le pauta misoprostol. Analítica: Hemoglobina 14,9 gr/dl, hematocrito 43,1%, 12.100 leucocitos/ μ l (84,4% N, 11,6% L) y 237.000/ μ l plaquetas, bioquímica dentro de parámetros normales.

A las 72 horas la paciente acude a control en urgencias y en la ecografía presenta útero vacío con endometrio ecogénico de 9 mm. Se pauta Methergyn[®] gotas. Tratamiento que no realizó.

A los 9 días del tratamiento acude a urgencias por episodio de galactorrea y se objetiva sangrado activo de cavidad y en la ecografía transvaginal un endometrio de 10 mm.

Cinco días más tarde (14 días tras realizar el tratamiento), acude a urgencias de nuevo con fiebre de 38,2°C y malestar general, en la ecografía se objetiva endometrio de 25 mm hiperecogénico y analítica: Hemoglobina 12,4 gr/dl, hematocrito 36,4%, 8.590 leucocitos/ μ l (85% N). Coagulación y bioquímica dentro de la normalidad. También presenta leucocituria, por lo que se pauta Monurol[®] 3 gr (2 dosis), Methergyn[®] gotas y analgesia con enatyum[®] alternando con paracetamol.

Diecisiete días tras el tratamiento acude a consultas externas, y a nivel de fondo uterino, en la ecografía se objetiva un contenido de 24 mm vascularizado compatible con restos abortivos, se solicita nueva analítica y B-HCG, que no se realiza, y a las 48 horas acude de nuevo a consulta y se decide programar legrado evacuador.(Parámetros analíticos: Hemoglobina 11,1 gr/dl, hematocrito 32,4%, 6.600 leucocitos/ μ l (68,5% N, 22,6% L) y 232.000 plaquetas/ μ l.

En el legrado se objetiva contenido séptico (anatomía patológica: restos deciduocoriales) y se deja ingresada con antibioterapia iv con Augmentine[®]. La

analítica al día siguiente presenta hemoglobina 10,5 gr/dl, hematocrito 30,7%, 6.330 leucocitos/ μ l (82% N, 8% L) y PCR 29,3.

A los 3 días del legrado es dada de alta

Catorce días tras el legrado se decide nuevo legrado bajo control ecográfico por ecografía con contenido ecogénico de 15,4 mm. La paciente se encuentra asintomática y sin sangrado. Analítica: Hemoglobina 13,3 gr/dl, hematocrito 40,3%, 7.000 leucocitos/ μ l (62,1% N), 321.000 plaquetas/ μ l y β -HCG 209 mU/ml

Anatomía patológica de este segundo legrado: restos abortivos.

La β -HCG al mes del segundo legrado es de 4,72 mU/ml estando el útero vacío en la ecografía.

Caso número 6

Secundigesta (G2A1) de 36 años que acude a urgencias por metrorragia del primer trimestre acompañado de dolor, a las 11+6 semanas de gestación. En la exploración el sangrado es escaso y la ecografía muestra vesícula intrauterina con embrión CRL de 7 mm. sin movimientos cardiacos. Se explican posibilidades de tratamiento, y la paciente decide tratamiento médico y firma consentimiento informado. Se prescribe medicación y se da hoja de instrucciones. Se pauta gammaglobulina Anti D y la paciente prefiere ponérsela cuando acuda a control.

A las 72 horas acude a control a la urgencia con metrorragia similar a regla, y en la ecografía se visualiza imagen econegativa de 20x9 mm con lo que se decide tratamiento expectante hasta completar los 7 días tras administrar misoprostol. Se inyecta gammaglobulina anti D.

Cuatro días más tarde (6 días tras administrar misoprostol), acude a urgencias por sangrado fétido y dolor en hipogastrio. A la exploración presenta expulsión de restos ovulares por cérvix que se extraen y envían a anatomía patológica. La ecografía muestra imagen compatible con mioma intramural-submucoso de 19 mm. La analítica hemoglobina 9 gr/dl, hematocrito 27,7%, 8.560 leucocitos/ μ l (58,2% N, 32,3% L),

plaquetas 268.000/ μ l y PCR 0,7. Bioquímica y coagulación dentro de parámetros de normalidad.

Ante la sospecha de aborto séptico se pauta antibioterapia intravenoso con ampicilina, gentamicina y clindamicina, y se prepara a la paciente para legrado en el que se obtiene moderada cantidad de restos ovulares. Es dada de alta a las 48 horas con antibiótico por vía oral. Analítica al alta: hemoglobina 10,0 gr/dl, hematocrito 29,5%, 6.510 leucocitos/ μ l (49,4% N, 37,3% L) y 260.000 plaquetas/ μ l.

Anatomía patológica del legrado: decidua y endometrio hipersecretor y restos ovulares.

Actualmente la paciente se encuentra bien y desea nueva gestación.

Caso número 7

Primigesta de 30 años de edad, sin antecedentes médicos de interés, diagnosticada de gestación interrumpida en la consulta de control de embarazo, con ecografía que presenta vesícula gestacional intrauterina de 28x30 mm con embrión CRL 6 mm sin movimientos cardíacos. Se le explican alternativas de tratamiento y la paciente decide pensarlo. Analítica primer trimestre con hemoglobina de 14,1 gr/dl, hematocrito 41,9%. leucocitos 5720/ μ l (52,2% N, 39,8% L), plaquetas 224.000/ μ l. Grupo B Rh positivo.

Acude a urgencias ese mismo día para programar legrado el cual se realiza esa misma mañana y debe ser interrumpido por sospecha de perforación uterina. La paciente permanece en hospital de día y se realiza control analítico por la tarde con hemoglobina de 13,2 gr/dl, hematocrito 37,3%. Leucocitos 10.700/ μ l (82,7% N, 11,3% L), plaquetas 175.000/ μ l. Dado buen estado general es dada de alta. En el control a los 15 días la paciente se encuentra bien y presenta endometrio de 5 mm en ecografía.

Caso número 8

Secundigesta de 38 años con antecedentes de endometriosis, y gestación anterior gemelar obtenida con técnicas de reproducción asistida. Diagnosticada de aborto diferido en consulta de control de embarazo tras varias visitas a urgencias por amenaza de aborto. Tras explicar opciones terapéuticas, decide legrado, en el que se obtiene moderada cantidad de resto abortivos y se pauta Methergyn® gotas al alta.

A los tres días acude a urgencias por aumento del sangrado vaginal y fiebre de hasta 38,5°C. El médico de cabecera le había pautado Augmentine® 875 por disuria. A la exploración presenta restos hemáticos en vagina en cantidad mayor que regla, el cérvix está permeable, con sangrado activo de cavidad y abundantes coágulos, y es doloroso a la movilización. También presenta dolor a la palpación del anejo derecho. La ecografía objetiva un útero ocupado por material heterogéneo de hasta 30 mm compatible con coágulos. El ovario izquierdo es ecográficamente normal, y en el anejo derecho presenta formación econegativa bien delimitada, con pequeñas espiculaciones hacia su interior y escasa cantidad de líquido libre perianexial. Las constantes vitales son normales, está afebril. Se ingresa a la paciente por sospecha de enfermedad inflamatoria pélvica.

Analítica al ingreso: Hemoglobina 13,7 gr/dl, hematocrito 39,8%, leucocitos 15.500/μl (90%N), PCR 7,7. Bioquímica y pruebas de coagulación dentro de parámetros normales.

Se inicia tratamiento antibiótico intravenoso con ceftriaxona, gentamicina y metronidazol, y se administran 600 mcg de misoprostol vía rectal junto con analgesia también por vía intravenosa

Al día siguiente los parámetros analíticos se han modificado destacando hemoglobina de 19,6 gr/dl, 119.000 plaquetas/μl y PCR de 13. Se mantiene el tratamiento antibiótico y se inicia profilaxis con heparina de bajo peso molecular. Se realiza nueva ecografía en la que presenta endometrio dishomogéneo de 23 mm sugestivo de persistencia de restos e imagen anexial derecha elongada de 51x27 mm que impresiona de absceso tubárico.

En su segundo día de ingreso se vuelve a administrar misoprostol rectal, pero al cuarto día se realiza legrado evacuador sin incidencias, y bajo control ecográfico, obteniéndose escasos restos abortivos.

Al sexto día de ingreso es dada de alta.

Seis días más tarde vuelve a consultar a urgencias por sangrado, no objetivándose patología importante en ese momento

Al octavo día tras el alta hospitalaria acude a consulta a revisión. Desea nueva gestación en unos meses (tiene embriones congelados) y tiene analítica: Hemoglobina 11.6 gr/dl, hematocrito 32.8% , plaquetas 280.000/ μ l, bioquímica normal. B-HCG: 358.48 mU/ml.

En la ecografía realizada en dicha consulta se aprecia imagen compatible con endometrioma en ovario derecho de 43x27mm y el endometrio es lineal.

- Anatomía patológica del primer legrado : decidua y endometrio hipersecretor
- Anatomía patológica del segundo legrado: estructuras coriodeciduals (restos abortivos)

Se pauta tratamiento anticonceptivo 2 meses.

La B-HCG a la semana estaba en valores de 47 mU/ml y en el control al mes resultó negativa.

La paciente se embaraza al realizar transferencia de embriones congelados. Gestación única.

Caso número 9

Tercigesta (G3A2) de 37 años con antecedentes de anexectomía derecha por teratoma, que acude a consulta de control de embarazo a las 8+2 semanas presentado sangrado escaso. En la ecografía se objetiva vesícula intrauterina con ecos embrionarios de 4 mm sin movimiento cardiaco y es diagnosticada de aborto diferido.

Tras explicar opciones, la paciente decide legrado evacuador, que se programa para el día siguiente.

Analítica: Hemoglobina 13,1 gr/dl, hematocrito 39%, 6.220 leucocitos/ μ l (64,2% N, 27,3% L) y 271.000 plaquetas/ μ l. Grupo B Rh positivo, bioquímica y pruebas de coagulación dentro de la normalidad.

Durante el legrado se produce perforación uterina y la paciente queda ingresada en observación con antibioterapia intravenosa. La analítica al final de la tarde presenta hemoglobina de 11,5 gr/dl, 34,3% de hematocrito, 8.390 leucocitos/ μ l con 66,1% neutrófilos y 228.000 plaquetas/ μ l.

Dada la buena evolución de la paciente, es dada de alta al día siguiente y se decide en sesión clínica pautar tratamiento médico una semana más tarde con misoprostol. La paciente se administra dos dosis por escaso sangrado tras la primera y acude a control en urgencias a las 48 horas. En la ecografía se detecta vesícula intrauterina de 9 mm descendida a nivel de istmo uterino y se decide nuevo control a las 48 horas. En ese control, la ecografía muestra vesícula elongada de 15 mm con algún eco embrionario en su interior, y se decide ingreso para nuevo legrado bajo control ecográfico, el cual cursa sin incidencias, y la anatomía patológica es informada como restos ovulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalton VK, Harris LH, Gold KJ, Kane-Low L, Schulkin J, Guire K, Fendrick AM. Provider knowledge, attitudes and treatment preferences for early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202: p. 531-e1-8.2. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril*. 2003 March; 79(3): p. 577-84.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist (RCOG). The management of early pregnancy loss. In Green-top guideline n° 25. October; 2006.
4. WHO. Model List of Essential medicines. 16th edition (March 2010) (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Updated_sixteenth_adult_list_en.pdf)
5. Graziosi GC, Van der Steeg JW, Reuwer PH, Droogtop AP, Bruinse HW, Mol BW. Economic evaluation of misoprostol in the treatment of early pregnancy failure compared to curettage after an expectant management. *Hum Reprod*. 2005; 20(4): p. 1067-71.
6. WHO. Unsafe abortion: global and regional estimates of the incidence of unsafe abortion and associated mortality in 2008. 6th edition. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501118_eng.pdf.
7. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo Asistencia en Obstetricia de la SEGO. [Online].; 2010. Consultado en Marzo 2011. (<http://www.prosego.com/index.php?option=content&task=view&id=554&Itemid=141>)
8. Deaton JL, Honoré GM, Huffman CS, Bauguess P. Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Hum Reprod*. 1997; 12: p. 2820-23.

9. Sawyer E, Ofuasia E, Ofili-Yebovi D, Helmy S, González J, Jurkovic D. The value of measuring endometrial thickness and volumen on transvaginal ultrasound scan for the diagnosis of imcomplete miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29(2): p. 205-9.
10. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000; 14(5): p. 839-54.
11. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000; 320: p. 1708-12.
12. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1991; 39: p. 31-6.
13. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, Kline J. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med.* 1999; 340(5): p. 333-9.
14. Venners SA, Wang G, Cjen C, Wang L, Chen D, Huang A, Ryan L, O'Connor J, Lasley B, Overstreet J, Wilcox A, Xu X. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *AM J Epidemiol.* 2004 May; 159(10): p. 993-1001.
15. Henriksen TB, Hojllund NH, Jensen TK, Bonde JP, Andersson AM, Kolstad H, Ernst E, Giwercman A, Skakkebaek, Olsen J. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: p. 661-7.
16. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ.* 2003 August; 327: p. 368.
17. Nielsen GJ, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs:

population based observational study and case-control study. *BMJ*. 2001; 322: p. 266-70.

18. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *N Engl J Med*. 1999; 340(23): p. 1796-9.

19. George L, Mills JL, Johanson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, Cnattingius S. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA*. 2002; 288(15): p. 1867-73.

20. Helgstrand S, Nybo Andersen AM. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005; 84(12): p. 1197-1201.

21. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12(5): p. 542-51.

22. Klein J, Stein Z. Epidemiology of chromosomal anomalies in spontaneous abortion: prevalence, manifestation and determinants. In Bennett MJ, editor. *Spontaneous and recurrent abortion*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1987. p. 29.

23. Hsu LY. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In Milunsky A, editor. *Genetic Disorders and The Fetus*. 4th ed. Baltimore: The John Hopkins University Press; 1998. p. 203-248.

24. Henionen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982; 61(2): p. 157-62.

25. Cabill PDJ, Wardle PG. Bleeding and pain in early pregnancy. In James D, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. *High risk pregnancy: management options*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 84-104.

26. Cullen MT, Green JJ, Reece EA, Hobbins JC. A comparison of transvaginal and abdominal ultrasound in visualizing the first trimester coceptus. *J Ultrasound Med.* 1989; 8(10): p. 565-9.
27. Brown DL, Emerson DS, Felker RE, Cartier MS, Smith WC. Diagnosis of early embryonic demise by endovaginal sonography. *J Ultrasound Med.* 1990; 9: p. 631-6.
28. Abaid LN, As-Sanie S, Wolfe HM. Relationship between crown-rump length and early detection of cardiac activity. *J Reprod Med.* 2007; 52: p. 374-8.
29. Rowling SE, Coleman BG, Langer JE, Arger PH, Nisenbaum HL, Horii SC. First-trimester US parameters of failed pregnancy. *Radiology.* 1997; 203: p. 211-7.
30. Chung K, Allen R. The use of serial human chorionic gonadotropin levels to establish a viable or a nonviable pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2008; 26: p. 383-90.
31. Savaris RF, Braun RD, Gibson M. When a pregnancy seems like an ectopic but isn't. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: p. 1439-42.
32. Harville EW, Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Vaginal bleeding in very early pregnancy. *Hum Reprod.* 2003; 18: p. 1944-7.
33. Nyberg DA, Filly RA, Laing FC, Mack LA, Zarutskie PW. Ectopic pregnancy. Diagnosis by sonography correlated with quantitative HCG levels. *J Ultrasound Med.* 1987; 6: p. 145-50.
34. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38828.593125.55 (May 2006). .
35. Demetroulis C, Saridogan E, Kunde D, Naftalin AA. A prospective randomized control trial comparing medical and surgical treatment for early pregnancy failure. *Hum Reprod.* 2001; 16(2): p. 365-9.

36. Chen BA, Creinin MD. Cotemporary management of early pregnancy failure. *Clin Obstet Gynecol*. 2007; 50: p. 67-88.
37. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The care of women requesting induced abortion. Evidence-based Clinical Guideline nº 7. 2004 September.
38. Nanda K, Peloggia A, Grimes D. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD003518.
39. Shelley JM, Healy D, Grover S. A randomised trial of surgical, medical and expectant management of first trimester spontaneous miscarriage. *Aus N Z J Obstet Gynaecol*. 2005; 45(2): p. 122-7.
40. Casikar I, Bignardi T, Riemke J, Alhamdan D, Condous G. Expectant management of spontaneous first-trimester miscarriage: prospective validation of the "2-week rule". *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010; 35(2): p. 223-7.
41. Say L, Kulier R, Gülmezoglu M, Campana A. Métodos médicos versus métodos quirúrgicos para la interrupción del embarazo en el primer trimestre. Base de datos *Cochrane Database Syst Rev* 2007, número 4, artículo nº CD003037, doi 10.1002/14651858.CD003037.
42. Watkinson G, Hopkins A, Akbar FA. The therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease. *Postgrad Med J*. 1988; 64(1): p. 60-77.
43. Robert A, Niezamis JE, Phillips JP. Inhibition of gastric secretion by prostaglandins. *Am J Dig Dis*. 1967; 12: p. 1073-6.
44. Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee HBW, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod*. 2002; 17: p. 332-6.
45. Tang O, Gemzell-Danielsson K, Ho PC. Misoprostol: Pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *Int J Gynecol Obst*. 2007; 99: p. 160-7.

46. Ziemann M, Fong SK, Benowitz NL, Bankster D, Darney PD. Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: p. 88-92.
47. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol.* 2000; 95: p. 403-6.
48. Meckstroth KR, Whitaker AK, Bertisch S, Goldberg AB, Darney PD. Misoprostol administered by epithelial routes. *Obstet Gynaecol.* 2006; 108: p. 82-90.
49. Danielsson KG, Marions L, Rodriguez A, Spur BW, Wong PY, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynecol.* 1999; 93(2): p. 275-80.
50. El-Refaey H, Templeton A. Induction of abortion in the second trimester by a combination of misoprostol and mifepistone: A randomized comparison between two misoprostol regimens. *Hum Reprod.* 1995; 10: p. 475-8.
51. Kotsonis FN, Dodd DC, Reigner B, Kohn FE. Preclinical toxicology profile of misoprostol. *Dig Dis Sci.* 1985; 30(11): p. 142S-6S.
52. Henriques A, Lourenco AV, Ribeirinho A, Ferreira H, Graca LM. Maternal death related to misoprostol overdose. *Obstet Gynaecol.* 2007; 109: p. 489-90.
53. Kim JO, Han JY, Choi JS, Ahn HK, Yang JH, Kang IS, Song MJ, Nava-Ocampo AA. Oral misoprostol and uterine rupture in the first trimester of pregnancy. A case report. *Reprod Toxicol.* 2005; 20: p. 575-7.
54. ACOG Committee opinion. Misoprostol for postabortion care. Number 427. 2009 feb. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/ACOG-ref.pdf
55. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assesment of misoprostol teratogenicity. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000; 107: p. 519-23.

56. Pastuszak AI, Schuler L, Speck-Martins CE, Coelho KE, Cordello SM, Vargas F, Brunoni D, Schwert IV, Larrandaburu M, Safatle H, Meloni VF, Koren G. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius´ syndrome in infants. *N Engl J Med.* 1998; 338: p. 1881-5.
57. Schuler L, Pastuszak A, Sanseverino TV, Orioli IM, Brunoni D, Ashton-Prolla P, Silva Da Costa F, Giugliani R, Cuto AM, Bandao SB, Koren G. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: A prospective controlled study. *Reprod Toxicol.* 1999; 13(2): p. 147-51.
58. Juárez A, Durán MA, Rivera AM, Islas LP, Tellez SE. Fetopatía por misoprostol caso clínico con análisis postmortem.: doi:10.1016/j.gine.2010.03.003; 2010.
59. Vogel D, Burkhardt T, Rentsch K , Schweer H, Watzer B, Zimmermann R, Von Mandach U. Misoprostol versus methylergometrine: pharmacokinetics in human milk. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(6): p. 2168-73.
60. Aronsson A, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Hum Reprod.* 2004; 19: p. 81-4.
61. Gemzell-Danielsson K, Marions L, Rodríguez A, Spur BW, Wong PYK, Bygdeman M. Comparison between oral and vaginal administration of misoprostol on uterine contractility. *Obstet Gynaecol.* 1999; 93: p. 275-80.
62. Tang OS, Chan CCW, Ng EHY, Lee SWH, Ho PC. A prospective, randomized, placebo-controlled trial on the use of mifepristone with sublingual or vaginal misoprostol for medical abortions of less than 9 weeks gestation. *Hum Reprod.* 2003; 18: p. 2315-8.
63. Tang OS, Lau WNT, Chan CCW, Ho PC. A prospective randomized comparison of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 2004; 111: p. 1001-5.

64. El-Refaey H, Calder L, Wheatley DN, Templeton A. Cervical priming with prostaglandin E1 analogues, misoprostol and gemeprost. *Lancet*. 1994; 343: p. 1207-9.
65. Liggins G. Cervical ripening as an inflammatory reaction. In Elwood D, Anderson A, editors. *The cervical in pregnancy and labor: clinical and Biochemical Investigations*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981.
66. Aronsson A, Ulfgren A, Stabi B, Stavreus-Evers A, Gemzell-Danielsson K. The effect of orally and vaginally administered misoprostol on inflammatory mediators and cervical ripening during early pregnancy. *Contraception*. 2005; 72: p. 33-9.
67. Rath W, Theobald P, Kuhnle H, Kuhn W, Hilgers H, Weber L. Changes in collagen content of the first trimester cervix uteri after treatment with prostaglandin F2 alpha gel. *Arch Gyneol*. 1982; 231: p. 107-10.
68. Ferner RE. Prescribing licensed medicines for unlicensed indications. *Prescribers' Journal*. 1996; 36(2): p. 73-8.
69. Costa SH, Vessey MP. Misoprostol and illegal abortion in Rio de Janeiro, Brazil. *Lancet*. 1993 May; 15(341): p. 1258-61.
70. Faúndes A, Santos LC, Carvalho M, Gras C. Post-abortion complications after interruption of pregnancy with misoprostol. *Adv Contracep*. 1996; 12(1): p. 1-9.
71. Paxman JM, Rizo A, Brown L, Benson J. The clandestine epidemic: the practice of unsafe abortion in Latin America. *Stud Fam Plan*. 1993; 24(4): p. 205-26.
72. Faúndes A. Introducción. En: *Uso de misoprostol en obstetrícia y ginecología*. Santa Cruz. Bolivia; 2005. p. 9-17.
73. Hale RW, Zinberg S. Use of misoprostol in pregnancy. *N Engl J Med*. 2001; 344: p. 59-60.

74. Elati A, Weeks AD. The use of misoprostol in obstetrics and gynaecology. *BJOG*. 2009; 116(1): p. 61-69.
75. Weeks A, Faundes A. Misoprostol in obstetrics and gynecology. *Int J Gynecol Obstet*. 2007; 99: p. s156-9.
76. WHO. Safe abortion: Technical and Policy Guidance for Health Systems. In ; 2003; Geneva. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241590343.pdf>
77. WHO Recommendations for the Prevention of Postpartum Haemorrhage. In ; 2006; Geneva. http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_MPS_07.06_eng.pdf
78. Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A Guide for Midwives and Doctors. In ; 2003; Geneva: WHO. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9241545879/en/index.html
79. Weeks Ad, Fiala C, Safar P. Misoprostol and the debate over off-label drug use. *BJOG*. 2005; 112: p. 269-272.
80. Henshaw RC, Cooper K, El-Rafey H , Smith NC, Templeton AA. Medical management of miscarriage: non-surgical uterine evacuation of incomplete and inevitable spontaneous abortion. *BMJ*. 1993; 306: p. 894-5.
81. Weeks A, Alia G. Ultrasonography may have role in assessing spontaneous miscarriage. *BMJ*. 2001; 22(323): p. 694.
82. Chung TKH, Cheung LP, Lau WC, Haines CJ, Chang AM. Spontaneous abortion:a medical approach to management. *Aust N Z J Obste Gynaecol*. 1994; 34: p. 432-6.
83. Chung T, Cheung LP, Leung TY, Haines CJ, Chang AM. Misoprostol in the management of spontaneous abortion. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995; 102: p. 832-5.
84. Chung T, Leung P, Cheung LP, Haines C, Chang AM. A medical approach to management of spontaneous abortion using misoprostol. Extending misoprostol

treatment to a maximum of 48 hours can further improve evacuation of retained products of conception in spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76: p. 248-51.

85. Davis AR, Robilotto CM, Westhoff CL, Forman S, Zhang J. Management of early pregnancy failure trial group. Bleeding patterns after vaginal misoprostol for treatment of early pregnancy failure. *Hum Repro.* 2004; 19: p. 1655-8.

86. De Jonge ET, Makin JD, Manefeldt E, De Wet GH, Pattinson RC. Randomised clinical trial of medical evacuation and surgical curettage for incomplete miscarriage. *BMJ.* 1995; 311: p. 662.

87. El-Refaey H, Hinshaw K, Henshaw R, Smith N, Templeton A. Medical management of missed abortion and anembryonic pregnancy. *Br Med J.* 1992; 305: p. 1399.

88. Hughes J, Ryan M, Hinshaw K, Henshaw R, Rispin R, Templeton A. The costs of treating miscarriage; a comparison of medical and surgical management. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103: p. 1217-21.

89. Ngoc NTN, Blum J, Westheimer E, Quan TTV, Winikoff B. Medical treatment of missed abortion using misoprostol. *Int J Gynecol Obstet.* 2004; 87: p. 138-42.

90. Nielsen S, Hahlin M, Platz-Christensen J. Unsuccessful treatment of missed abortion with a combination of an antiprogestosterone and a protanglandin E1 analogue. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: p. 1094-6.

91. Reynolds A, Ayres-de Campos D, Costa MA, Montenegro N. How should success be defined when attempting medical resolution of first-trimester missed abortion? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 118: p. 71-6.

92. Tang OS, Lau WNT, Ng EHY, Lee SWH, Ho PC. A prospective randomized study to compare the use of repeated doses of vaginal with sublingual misoprostol in the management of first trimester silent miscarriage. *Hum reprod.* 2003; 18: p. 176-81.

93. Wood SL, Brain PH. Medical management of missed abortion: a randomised controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: p. 563-6.
94. Zalanyi S. Vaginal misoprostol alone is effective in the treatment of missed abortion. *Br J Obstet Gynecol.* 1998; 105: p. 1026-8.
95. Zhang J, Gilles JM, Barnhart K, Creinin MD, Westhoff C, Frederick MM. Management of Early Pregnancy Failure Trial. A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure. *N Engl J Med.* 2005; 353(8): p. 761-9.
96. Davis AR, Hendish SK, Westhoff C, Frederick MM, Zhang J, Gilles JM, Barnhardt K, Creinin MD. Bleeding patterns after misoprostol vs surgical treatment of early pregnancy failure: results from a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: p. 31.e1-31.e7.
97. Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Gómez Ponce de León R, Weeks A, Winikoff B. Misoprostol to treat missed abortion in the first trimester. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 99(Suppl 2): p. 182-185.
98. Tam WH, Tsui MHY, Lok IH, Yip SK, Yuen PM, Chung TKH. Long-term reproductive outcome subsequent to medical versus surgical treatment for miscarriage. *Hum Reprod.* 2005; 20(12): p. 3355-3359.
99. Neilson JP, Hickey M, Vazquez J. Medical treatment for early fetal death (less than 24 weeks). *Cochrane Database Syst Rev.* ; 19(3): p. CD002253.
100. Blum J, Winikoff B, Gemzell-Danielsson K, Ho PC, Schiavon R, Weeks A. Treatment of incomplete abortion and miscarriage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 99(Supl 2): p. 186-189.
101. Ledger WL, Sweeting VM, Chatterjee S. Rapid diagnosis of early ectopic pregnancy in an emergency gynaecology service--are measurements of progesterone, intact and free beta human chorionic gonadotropin helpful? *Hum Reprod.* 1994; 9: p. 157-60.

102. Stockheim D, Machtinger R, Wiser A, Dulitzky M, Soriano D, Goldenberg M, Schiff E, Seidman DS. A randomized prospective study of misoprostol or mifepristone followed by misoprostol when needed for the treatment of women with early pregnancy failure. *Fertil Steril*. 2006; 86(4): p. 956-60.
103. ACOG Committee opinion. Misoprostol for postabortion care. 2009. February. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/ACOG_ref.pdf
104. American College of Obstetricians and Gynecologists. Induction of labor for vaginal birth after cesarean delivery: ACOG Committee Opinion No.: 342. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: p. 465-7.
105. Chen BA, Reeves MF, Creinin MD, Gilles JM, Barnhart K, Westhoff C, Zhang J. Misoprostol for treatment of early pregnancy failure in women with previous uterine surgery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: p. 626.e1-626.e5.
106. Creinin MD, Huang X, Westhoff C, Barnhart K, Gilles JM, Zhang J. Factors related to successful misoprostol treatment for early pregnancy failure. *Obstet Gynecol*. 2006; 107: p. 901-7.
107. Prasad S, Kumar A, Divya A. Early termination of pregnancy by single-dose 800 mcg misoprostol compared with surgical evacuation. *Fertil Steril*. 2009; 91: p. 28-31.
108. Faundes A, Fiala C, Tang OS, Velasco A. Misoprostol for the termination of pregnancy up to 12 completed weeks of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 99(Suppl 2): p. S172-7.
109. Ho PC, Blumenthal PD, Gemzell-Danielsson K, Gomez Ponce de León R, Mittal S, Tang OS. Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 99(Suppl 2): p. S178-81.

110. Srisomboon J, Pongpisuttinun S. Efficacy of intracervicovaginal misoprostol in second-trimester pregnancy termination: a comparison between live and death fetuses. *J Obstet Gynaecol Res.* 1998; 24: p. 1-5.
111. Chittacharoen A, Herabutya Y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet Gynecol.* 2003; 101: p. 70-3.
112. Gómez Ponce de León R, Wing D, Fiala C. Misoprostol for intrauterine fetal death. *Int J Gynecol Obstet.* 2007; 99(suppl 2): p. S190-3.
113. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM. Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): p. CD000941.
114. Calder AA, Loughney AD, Weir CJ, Barber JW. Induction of labour in nulliparous and multiparous women: a UK, multicentre, open-label study of intravaginal misoprostol in comparison with dinoprostone. *BJOG.* 2008; 115: p. 1279-88.
115. Alfirevic Z, Weeks A. Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2): p. CD001338.
116. Kundodyiwa TW, Alfirevic Z, Weeks AD. Low-dose oral misoprostol for induction of labor: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: p. 374-83.
117. Weeks A, Alfirevic Z, Faundes A, Hofmeyr GJ, Safar P, Wing D. Misoprostol for induction of labor with a live fetus. *Int J Gynecol Obstet.* 2007; 99(Suppl 2): p. S194-7.
118. De la Torre S, Gilson GJ, Flores S, Curet LB, Qallas CE, Rayburn WF. Is high-dose misoprostol able to lower the incidence of cesarean section? A randomized controlled trial. *J Matern Fetal Med.* 2001; 10: p. 85-90.

119. Plaut MM, Schwartz ML, Lubarsky SL. Uterine rupture associated with the use of misoprostol in the gravid patient with a previous cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180: p. 1535-42.
120. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006; 367: p. 1066-74.
121. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Intrapartum care. Care of healthy women and their babies during childbirth. RCOG. 2007.
122. Alfirevic Z, Blum J, Walraven G, Weeks A, Winikoff B. Prevention of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 99(suppl 2): p. S198-201.
123. Blum J, Alfirevic Z, Waldraven G, Weeks A, Winikoff B. Treatment of postpartum hemorrhage with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 99(Suppl 2): p. S202-5.
124. Fiala C, Gemzell-Danielsson K, Tang OS, Von Hertzen H. Cervical priming with misoprostol prior to transcervical procedures. In *J Gynaecol Obstet.* 2007; 99(Suppl 2): p. S168-71.
125. Edwards D, Aitken RE, Begg AF y col. Predilatation of the cervix before suction curettage for therapeutic abortion in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol.* 1994; 34: p. 103-4.
126. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Bergström S. Application of vaginal misoprostol before cervical dilatation to facilitate first-trimester pregnancy interruption. *Obstet Gynecol.* 1994; 83: p. 729-31.
127. Singh K, Fong YF, Prasad RN, Dong F. Randomized trial to determine optimal dose of vaginal misoprostol for preabortion cervical priming. *Obstet Gynecol.* 1998; 92: p. 795-8.

128. JL. Evaluación de tecnologías médicas basada en la evidencia. http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-el-instituto/fd-organizacion/fd-estructura-directiva/fd-subdireccion-general-evaluacion-fomento-investigacion/fd-centros-unidades/fd-agencia-evaluacion-tecnologias-sanitarias/fd-publicaciones-aets/evaluacion_tecnologias.pdf
129. Rubio Cebrián S. Metodología y tipos de estudios en evaluación económica de tecnologías sanitarias. In Gimeno JS; Repullo JR; Rubio S editors. Manuales de dirección médica y gestión clínica.: Diaz de Santos. 2006.
130. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis.* ; 37: p. 378-81.
131. Csapo AI. The prospects of PGs in postconceptional therapy. *Prostaglandins.* 1973; 3: p. 245.
132. Jain JK, Dutton C, Harwood B, Meckstroth KR, Mishell DR Jr. A prospective randomized, double-blinded, placebo-controlled trial comparing mifepristone and vaginal misoprostol to vaginal misoprostol alone for effective termination of early pregnancy. *Hum Reprod.* 2002; 17(6): p. 1477-82.
133. Ngai SW, Tang OS, Ho PC. Randomized comparison of vaginal (200 microg every 3 h) and oral (400 microg every 3h) misoprostol when combined with mifepristone in termination of second trimester pregnancy. *Hum reprod.* 2000 Oct; 15(10): p. 2205-8.
134. Wiebe ER, Trouton KJ, Lima R. Misoprostol alone vs. methotrexate followed by misoprostol for early abortion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Dec; 95(3): p. 286-7.
135. Ozeren M, Bilekli C, Aydemir V, Bozkaya H. Methotrexate and misoprostol used alone or in combination for early abortion. *Contraception.* 1999; 59(6): p. 389-94.

136. Aldrich T, Winikoff B. Does methotrexate confer a significant advantage over misoprostol alone for early medical abortion? A retrospective analysis of 8678 abortions. *BJOG.* ; 114: p. 555-62.
137. Chung TK, Lee DT, Cheung LP, Haines CJ, Chang AM. Spontaneous abortion: a randomized, controlled trial comparing surgical evacuation with conservative management using misoprostol. *Fertil Steril.* 1999; 71: p. 1054-9.
138. Bique C, Ustá M, Debora B, Chong E, Westheimer E, Winikoff B. Comparison of misoprostol and manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion. *Int J Gynecol Obstet.* 2007; 98: p. 222-226.
139. Khan RU, El-Rafaey H, Sharma S, Sooranna D, Stafford M. Oral, rectal and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstet Gynecol.* 2004; 103(5): p. 866-70.
140. Van Bogaert LJ, Misra A. A sonography of uterine cavity contents after medical abortion. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 194: p. 150-1.
141. Fjerstad M, Trussell J, Lichtenberg ES, Sivin I, Cullins V. Severity of infection following the introduction of new infection control measures for medical abortion. *Contraception.* 2011; 83(4): p. 350-5.
142. Chipchase J, James D. Randomised trial of expectant versus surgical management of spontaneous miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: p. 840-1.
143. Blohm F, Hahlin M, Nielsen S, Milsom I. Fertility after randomised trial of spontaneous abortion managed by surgical evacuation or expectant treatment. *Lancet.* 1997; 349: p. 995.
144. Philip NM, Winikoff B, Moore K, Blumenthal P. A consensus regimen for early abortion with misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004; 87: p. 281.
145. Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, Reagan S, Hacker JK, Van Meter SH, Poukens V, Whiteman DB, Iton A, Cheung M, Dassey DE, Shieh W, Zaki SR. Fatal

toxic shock syndrome associated with *Clostridium sordellii* after medical abortion. *N Engl J med.* 2005; 353: p. 2352-2360.

146. Sinave C, Le Templier G, Blouin D, Léveillé F, Deland E. Toxic shock syndrome due to *Clostridium sordellii*: a dramatic postpartum and postabortion disease. *Clin Infect Dis.* 2002; 35: p. 1441-43.

147. Shanon C, Brothers LP, Philip NM, Winikoff B. Infection after medical abortion: a review of the literature. *Contraception.* 2004; 70: p. 183-90.

148. Couzin J. Infectious disease. RU-486-linked deaths open debate about risky bacteria. *Science.* 2006; 312: p. 986.

149. Winikoff B. *Clostridium sordellii* infection in medical abortion. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: p. 1447-48.

150. Dabash R, Ramadan MC, Darwish E, Hassanein N, Blum J, Winikoff B. A randomized controlled trial of 400 mcg sublingual misoprostol versus manual vacuum aspiration for the treatment of incomplete abortion in two Egyptian hospitals. *Int J Gynecol Obstet.* 2010; 111: p. 131-135.

151. Jwarah E, Greenhalf JO. Rupture of the uterus after 800 micrograms misoprostol given vaginally for termination of pregnancy. *BJOG.* 2000; 107: p. 807.

152. El-Matary A, Navaratnarajah R, Economides DL. Ultrasound diagnosis of uterine dehiscence following mifepristone/misoprostol regime in early second termination. *J Obstet Gynaecol.* 2006; 26(6): p. 578-80.

153. Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Papageorgiou J, Antsaklis A. Sonographic findings and surgical management of a uterine rupture associated with the use of misoprostol during second- trimester abortion. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: p. 1565-68.

154. Gao P, Wang P. Clinical observation on termination of early pregnancy of 213 cases after cesarean section with repeated use of mifepristone and misoprostol. *Reprod Contracept*. 1999; 10: p. 227-33.
155. Xu J, Chen H, Ma T, Wu X. Termination of early pregnancy in the scarred uterus with mifepristone and misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001; 72: p. 245-51.
156. Gautam R, Agrawal V. Early termination pregnancy with metotrexate and misoprostol in lower segment cesarean section cases. *J Obstet Gynaecol Res*. 2003; 29: p. 251-6.
157. Niinimäki M, Karinen P, Hartikainen A-L, Pouta A. Treating miscarriages: a randomised study of cost-effectiveness in medical or surgical choice. *BJOG*. 2009; 116: p. 984-990.
158. Baird DT. Medical abortion in the first trimester. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2002; 16: p. 221.
159. Honkanen H, Piaggio G, Herten H, Erdentungalag R, Gemzell-Danielsson K, Gopalan S, Horga M, Jerve F, Mittal S, Ngoc TN, Peregoudov A, Prasad RN, Pretnar-Darovec A, Shah RS, Song S, Tang OS, Wu SC. WHO multinational study of three misoprostol regimens after mifepristone for early medical abortion. *BJOG*. 2004; 111(7): p. 715-25.
160. Carbonell JL, Velazco A, Varela L et al. Misoprostol for abortion at 9-12 weeks' gestation in adolescents. *Eur J Contracept reprod Health Care*. 2001; 6: p. 39.
161. Chong YS, Chua S, Arukumaran S. Severe hypertermia following oral misoprostol in the immediate postpartum period. *Obstet Gynecol*. 1997; 90: p. 703-4.
162. Jain JK, Harwood M, Meckstroth KR, Mischell DR. Early pregnancy termination with vaginal misoprostol combined with loperamide and acetaminophen prophylaxis. *Contraception*. 2001; 63(4): p. 217-21.

163. Philip N, Shannon C, Winikoff B. Misoprostol and teratology: Reviewing the evidence. Philip N, Shannon C, Winikoff B (Eds) Population Council, New York 2002. .
164. Petrou S, McIntosh E. Women's Preferences for Attributes of First-Trimester Miscarriage Management: A Stated Preference Discrete-Choice Experiment. *Value in Health*. 2009 June; 12(4): p. 551-9.
165. Niinimäki M, Jouppila P, Martikainen H, Talvensaari-Mattila A. A randomized study comparing efficacy and patient satisfaction in medical or surgical treatment of miscarriage. *Fertil Steril*. 2006; 86: p. 367-72.
166. Weeks A, Alia G, Blum J, Winikoff B, Ekwaru P, Durocher J, Mirembe F. A randomized trial of misoprostol compared with vacuum aspiration for incomplete abortion. *Obstet Gynecol*. 2005; 106(3): p. 540-7.
167. Gippini I, Diaz de Terán E, Cristóbal I, Coronado P. Análisis del valor del misoprostol en el tratamiento del aborto diferido. *Prog Obstet Ginecol*. 2012; 55(3): p. 101-7.
168. Wieringa-de Waard M, Bindels PJ, Vos J, Bonsel GJ, Stalmeier PF, Ankrum WM. Patient preferences for expectant management vs surgical evacuation in first-trimester uncomplicated miscarriage. *J Clin Epidemiol*. 2004; 57: p. 167-73.
169. Johnson N, Priestnall M, Marsay T, Ballard P, Watters J. A randomised trial evaluating pain and bleeding after a first trimester miscarriage treated surgically or medically. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997; 72: p. 213-15.
170. Petrou S, Trinder J, Brocklehurst P, Smith L. Economic evaluation of alternative methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. *BJOG*. 2006; 113: p. 879-89.
171. Machtinger R, Stockheim D, Seidman DS, Lerner-Geva L, Dor J, Schiff E, Shulman A. Medical treatment with misoprostol for early failure of pregnancies after

assisted reproductive technology: a promising treatment option. *Fertil Steril*. 2009 May; 91(5): p. 1881-5.

172. Elson J, Tailor R, Hillaby K, Dew T, Jurkovic D. Expectant management of miscarriage - prediction of outcome using ultrasound and novel biochemical markers. *Hum Reprod*. 2005; 20: p. 2330-3.

173. Ronsmans C, Graham D, Phil WJ. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet*. ; 368(9542): p. 1189-1200.